Tsetse-Fliegen, Trypanosomen und Schlafkrankheit – die tödlichste Parasitose

Julia WALOCHNIK & Horst ASPÖCK

Abstract: **Tsetse flies, trypanosomes and sleeping sickness – the most fatal parasitic infection.** Sleeping sickness is caused by two subspecies of *Trypanosoma brucei* (Euglenozoa: Kinetoplastida) and occurs solely in Africa. It is transmitted by tsetse flies (Diptera: Glossinidae), which are diurnal insects restricted to sub-Saharan Africa and small parts of the Arabian peninsula. Approximately 60 million people in 37 African countries are at risk of being infected. The highest infection rates are found in southern Sudan. Sleeping sickness, in the first stage of the disease, is a febrile illness with lymphadenopathy that progresses with the typical symptoms of meningoencephalitis. The second stage begins when the trypanosomes break through the blood-brain barrier and invade the CNS (central nervous system). Sleeping sickness is a fatal disease – in the Eastern African form (*T. b. rhodesiense*) death usually occurs within several months, in the Western African form (*T. b. gambiense*) 1-2 years after initial symptoms. It is thus one of the very few infectious diseases with a mortality rate of 100 %. Since, even in endemic areas, only a small proportion of the tsetse population carries trypanosomes, one must remain in a risk area for a considerably long period of time to become infected. The fight against sleeping sickness still largely relies on vector control. A WHO program to guarantee the supply with therapeuticals in endemic areas gives new hope.

Key words: Glossinidae, sleeping sickness, *Trypanosoma brucei*, *T. b. gambiense*, *T. b. rhodesiense*, tsetse fly.

Inhaltsübersicht

H. ASPÖCK (Hrsg.):
Krank durch
Arthropoden,
Denisia **30** (2010):
637–654

1. Einleitung

Die Tsetse-Fliegen[1] (Diptera: Glossinidae) sind mittelgroße, hellbraune Fliegen mit einer ganz charakteristischen zungenförmigen Flügelhaltung. Sie sind (nahezu) ausschließlich in Afrika verbreitet und übertragen *Trypanosoma brucei gambiense* und *T. b. rhodesiense*, die Erreger der Schlafkrankheit des Menschen (Human African Trypanosomosis = HAT), und *T. b. brucei*, den Erreger der Rinderseuche Nagana[2] (Animal African Trypanosomosis = AAT).

Etwa 60 Millionen Menschen in 37 afrikanischen Ländern leben im Risikogebiet der Schlafkrankheit, und 300.000-500.000 sind tatsächlich infiziert. Man unterscheidet die chronisch verlaufende westafrikanische Form, welche in West- und Zentralafrika vorkommt, von der akut verlaufenden ostafrikanischen Form, welche in Ost- und Südafrika verbreitet ist. Beide Erkrankungen sind unbehandelt tödlich und fordern jährlich viele Tausend Menschenleben. Die Therapie ist nach wie vor problematisch, immerhin aber konnte durch das Engagement der WHO, zahlreicher Hilfsorganisationen, aber auch der Industrie die kostenfreie Versorgung der Patienten mit Therapeutika sichergestellt werden. In den letzten Jahren ist die Zahl der neu diagnostizierten Fälle deutlich zurückgegangen.

Neben dem Menschen kann auch eine Reihe von Tieren von den genannten und auch anderen Trypanosomen befallen werden. Jedes Jahr sterben ungefähr 3 Millionen Rinder an Nagana, der durch diese Erkrankung insgesamt verursachte landwirtschaftliche Schaden wird auf über 4 Milliarden US-Dollar pro Jahr geschätzt.

2. Historisches

Die Rinderseuche Nagana war bereits im alten Ägypten bekannt, eine recht genaue Beschreibung findet sich beispielsweise in dem veterinärmedizinischen Papyrus Kahun aus dem 2. Jahrtausend vor Christus. Eine frühe Schilderung der Schlafkrankheit des Menschen stammt aus der Feder des berühmten tunesischen Historikers Abd al-Rahman IBN KHALDUN (1332-1406), er schreibt: „Und es traf ihn die Schlafsucht; das ist eine Krankheit, welche die Bewohner dieser Gegend sehr häufig befällt,...“ – der Patient war ein Enkel von König Mansa KANKAN MUSA (1280-1337)[3], des legendär reichen Herrschers von Mali (WINKLE 1988). Den Europäern war die Schlafkrankheit erst viel später ein Begriff. Der englische Schiffsarzt John ATKINS schilderte in seinem Buch „The Navy Surgeon“ (1734), dass er in den frühen 1720er Jahren bei den von den Engländern verschifften Sklaven oft ein, wie er es nannte, „sleepy distemper“ („Schläfrige Übellaune“) beobachtet habe, und Thomas WINTERBOTTOM verzeichnete 1803 in Sierra Leone eine fieberhafte Erkrankung mit einhergehender Lymphadenopathie und Lethargie, bei der es sich höchst wahrscheinlich um die Schlafkrankheit gehandelt hat, bemerkenswerterweise bezeichnete er sie als „Fliegenkrankheit“. Die tatsächliche Erforschung der Krankheit setzte mit der Blüte der Kolonialzeit und den einhergehenden wirtschaftlichen Interessen an Afrika ein. Obwohl die zahlreichen Forschungsexpeditionen unglaublich viel zur Aufklärung und Bekämpfung der Schlafkrankheit beigetragen haben, darf nicht unerwähnt bleiben, dass die damit verbundene rege Reisetätigkeit quer durch den afrikanischen Kontinent auch ganz erheblich zur Ausbreitung der Schlafkrankheit beigetragen hat.

Lange bevor die Erreger der menschlichen Schlafkrankheit identifiziert werden konnten, wurden verschiedene Trypanosomen im Blut von Fischen, Fröschen und auch Säugetieren nachgewiesen, allerdings wurden sie nie mit irgendwelchen Krankheiten assoziiert. Der erste Vertreter der Gattung, *Trypanosoma sanguinis*, wurde 1843 vom ungarischen Arzt David GRUBY (1810-1898) im Blut eines Frosches entdeckt (GRUBY 1843). 1881 schließlich fand Griffith EVANS Trypanosomen im Blut von schwer erkrankten Pferden und Kamelen und beschrieb sie als die Erreger der sogenannten Surra, sie wurden später ihm zu Ehren *T. evansi* genannt. Die Tierseuchen Surra und Nagana haben in Afrika südlich der Sahara immer wieder ganze Tierherden dahingerafft. David LIVINGSTONE war davon überzeugt, dass die Tsetse-Fliegen für die Übertragung der Nagana verantwortlich sind und berichtete davon in seinen „Missionary Travels“ (1857). Auch hat er für dieses Buch eine exakte Zeichnung einer Tsetse-Fliege, *Glossina palpalis*, angefertigt. 1878 hat Timothy LEWIS postuliert, dass Trypanosomen bei Säugetieren eine Infektion hervorrufen können – dass sie die Erreger der Nagana sind, wurde 1894 von David BRUCE gezeigt (siehe Kasten).

Die Aufklärung der menschlichen Schlafkrankheit erfolgte erst einige Jahre später. Sir Patrick MANSON nahm an, dass Filarien für diese Erkrankung verantwortlich seien, da er bei drei verschiedenen Schlafkrankheit-Patienten solche nachgewiesen hatte. Der erste Nachweis von Trypanosomen in menschlichem Blut gelang Gustave NEPVEU im Jahre 1891, und 1901 beschrieb Joseph DUTTON gemeinsam mit seinem Kolle-

[1] Tsetse (Bantu: nsi-nsi) bedeutet Fliege, der Terminus Tsetse-Fliege ist also eigentlich ein Pleonasmus, er dient aber zur Unterscheidung dieser Fliegen von anderen Fliegen und ist inzwischen ein Fachterminus der Parasitologie. Tsetse ist außerdem ein onomatopoetisches Wort, denn es ahmt das Geräusch der Fliegen nach.

[2] Nagana (Zulu: u-nakane) bedeutet soviel wie „niedergeschlagenen Geistes“.

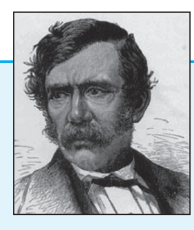
[3] Zum Geburtsdatum von KANKAN MUSA gibt es widersprüchliche Angaben.

gen John TODD Trypanosomen als mögliche Erreger der Schlafkrankheit. Da der Patient, den sie untersucht hatten, ein Engländer, sich in Gambia infiziert hatte, nannte DUTTON den Erreger *Trypanosoma gambiense* (heute: *T. brucei gambiense*). Die Fallbeschreibung aus dem Jahr 1902 enthält auch eine genaue Schilderung des klinischen Verlaufs dieser inzwischen als Westafrikanische Schlafkrankheit bekannten Form der Erkrankung.

Etwa zu derselben Zeit wurden an der Nordküste des Viktoria-Sees auffallend viele Fälle einer tödlichen Erkrankung beobachtet, die von den Kolonialherren bezeichnenderweise „Neger-Lethargie“ genannt wurde. Die Todesfälle nahmen in erschreckendem Ausmaß zu und insgesamt kamen bei dieser wohl verheerendsten Epidemie der Schlafkrankheit, die von 1896-1906 im Kongo-Becken, in Uganda und in West-Kenia gewütet hat, etwa 1 Million Menschen ums Leben. Die Royal Society entsandte im Jahr 1902 eine Expedition zur Klärung der Ätiologie der Epidemie nach Uganda. Unter den Expeditionsteilnehmern waren Aldo CASTELLANI, George Carmichael LOW und Cuthbert CHRISTY. Nach unzähligen Untersuchungen kam CASTELLANI zu dem Schluss, dass Streptokokken für die Schlafkrankheit verantwortlich seien, obwohl er – allerdings nur bei einem einzigen Patienten – auch Trypanosomen im Liquor nachgewiesen hatte. Dass CASTELLANI die Streptokokken-Theorie favorisierte, lag zum einen daran, dass bereits eine portugiesische Arbeitsgruppe Streptokokken als Erreger für die Schlafkrankheit in Erwägung gezogen hatte, außerdem war er gelernter Bakteriologe und konzentrierte sich deshalb in seinen Untersuchungen vor allem auf bakterielle Mirkoorganismen. Bei seinem Bericht in der Royal Society stieß er mit seiner Theorie jedoch auf Ablehnung, und die Royal Society entsandte 1903 eine zweite Expedition nach Uganda, welcher nun David BRUCE und David NABARRO angehörten. BRUCE und NABARRO konnten sowohl im Blut als auch im Liquor von zahlreichen Patienten Trypanosomen nachweisen, und es kam in der Folge zu einem veritablen Wissenschaftsstreit innerhalb der Royal Society.

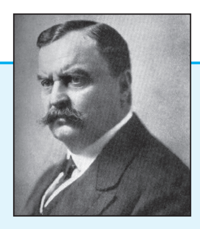
Die Übertragung der Schlafkrankheit war damals noch unklar, zwar postulierte BRUCE eine zentrale Rolle der Tsetse-Fliegen, er nahm aber an, dass die Übertragung rein mechanisch stattfindet. Erst Friedrich KLEINE, ein Mitarbeiter von Robert KOCH, konnte 1909 zeigen, dass es sich um eine zyklische Übertragung handelt, und dass eine Weiterentwicklung in der Tsetse-Fliege von etwa 3 Wochen für die Infektiosität der Trypanosomen essentiell ist (GRÜNTZIG & MEHLHORN 2005).

Nun galt es noch zu klären, ob es ein tierisches Erregerreservoir für die Schlafkrankheit gibt und/oder ob die Erreger der Schlafkrankheit dieselben wie jene der



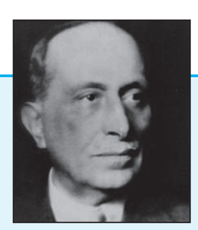
David LIVINGSTONE (1813-1873)

David LIVINGSTONE, am 19. März 1813 in Blantyre bei Glasgow (Schottland) geboren, musste schon als Zehnjähriger in einer Fabrik arbeiten, um zum Unterhalt seiner Familie beizutragen. Unter Entbehrungen bildete er sich in seiner Freizeit weiter und wurde schließlich Missionar.
1841 ging er für die Londoner Missionsgesellschaft nach Südafrika, wo er eine Station gründete. Ab 1849 galt sein Hauptinteresse jedoch der Erforschung des zum großen Teil noch unbekannten schwarzen Kontinents. Er entdeckte den Ngami- und den Njassasee und das heute seinen Namen tragende Gebirge, durchquerte 1852-1856 ganz Südafrika von Ost nach West, befuhr den Lauf des Sambesi und gab den 1855 entdeckten Viktoriafällen ihren Namen. Er machte sich auch Gedanken zur Therapie der Schlafkrankheit und empfahl die Verwendung der FOWLER'schen-Lösung, einer 1 %igen Kalium-Arsen-Lösung. Noch heute stellen Arsen-haltige Präparate die einzige Option zur Behandlung der späten Schlafkrankheit dar.
Ab 1866 erforschte er das Gebiet westlich des Njassa- und des Tanganjikasees und galt ab 1869 als verschollen, wurde jedoch am 28. Oktober 1871 von Henry Morton STANLEY wieder gefunden. Gemeinsam erreichten sie im Februar 1872 die Ostküste. Eine weitere Reise zur Erforschung der Nilquellen überlebte LIVINGSTONE allerdings nicht, er starb am 1. Mai 1873 in Chitambo am Bangweolosee in Sambia. Sein Leichnam wurde zur Küste gebracht, nach England überführt und in der Westminster Abbey in London beigesetzt.



Sir David BRUCE (1855-1931)

David BRUCE wurde am 29. Mai 1855 in Melbourne (Australien) geboren. Die Schulzeit verbrachte er in Stirling (Schottland), und mit 14 begann er in Manchester in einem Warenlager zu arbeiten. Ursprünglich wollte er Sportler werden, aber durch eine Lungenentzündung wurde dieses Ziel vereitelt. BRUCE inskribierte 1876 an der Universität Edinburg, wo er zunächst Zoologie und später Medizin studierte. 1881 schloss er sein Studium ab, zwei Jahre später heiratete er Mary STEELE, welche ihn als Laborassistentin zeitlebens tatkräftig unterstützte. Im selben Jahr trat er dem Army Medical Service (AMS) bei. Zunächst wurde er als Militärarzt in die damals britische Kolonie Malta versetzt, wo er zusammen mit seiner Frau den Erreger des Maltafiebers isolierte und kultivierte. Ihm zu Ehren wurde die Gattung, in der der Erreger des Maltafiebers steht, *Brucella* benannt.
Nach einer Zeit als Lehrer an der AMS-Schule in Netley (England), wurde BRUCE 1894 nach Natal (Südafrika) entsandt, um die Ätiologie der als Nagana bekannten Tierseuche aufzuklären. Wiederum wurde er von seiner Frau begleitet, und gemeinsam gelang ihnen die Entdeckung des Erregers, der von Robert M. FORDE als *Trypanosoma brucei* beschrieben wurde. Sie wiesen die Erreger im Blut der erkrankten Tiere nach, und indem sie Blut von kranken auf gesunde Tiere übertrugen, konnten sie die Rolle der Trypanosomen als Krankheitserreger aufklären. Später zeigte BRUCE in Experimenten mit Glossinen, dass diese als Überträger fungieren, und 1903 war er in Uganda auch ganz maßgeblich an der Aufklärung der Schlafkrankheit des Menschen beteiligt. Von 1908-1910 und noch einmal 1911 kehrte das Ehepaar BRUCE nach Afrika zurück und setzte die Untersuchungen an den Erregern und den Vektoren der Schlafkrankheit fort.
BRUCE erhielt zahlreiche Ehrungen, u. a. wurde er 1899 in die „Royal Society“ aufgenommen und 1908 zum Ritter geschlagen. Mary BRUCE erhielt für ihre wissenschaftlichen Leistungen den „Order of the British Empire“. David BRUCE starb am 20. November 1931, vier Tage nach seiner Frau, in London. Auf seinem Totenbett sprach er die Worte: „If any notice is taken of my scientific work when I am gone, I should like it to be known that Mary is entitled to as much of the credit as I am.“



Sir Aldo CASTELLANI (1874-1971)

Aldo CASTELLANI wurde am 8. September 1874 in Florenz geboren. Er studierte in Florenz, bei Professor KRUSE in Bonn und an der London School of Hygiene & Tropical Medicine, wo er später auch unterrichtete. 1903 wurde er von der British Colonial Office zum Direktor des bakteriologischen Instituts in Ceylon (heute: Sri Lanka) ernannt, wo er bis 1915 blieb – diese Jahre in Ceylon bezeichnete er später als die glücklichsten seines Lebens. Ab 1910 war er mit Josephine Ambler STEAD verheiratet und 1916 wurde er glücklicher Vater einer Tochter. Im ersten Weltkrieg kehrte er nach Europa zurück und leistete seinen Kriegsdienst in Serbien. 1924 bekam er von der Tulane University School of Medicine die Professur für Tropenmedizin angeboten, und er pendelte dann einige Jahre zwischen New Orleans und London hin und her. Im Jahre 1928 wurde er von König George V. zum Ritter geschlagen und 1929 wurde er zum Reichssenator von Italien ernannt. CASTELLANI kehrte 1930 nach Italien zurück und gründete 1931 das Tropen-Institut in Rom, dessen Leitung er bis 1947 innehatte. Der zweite Weltkrieg brachte ihm, der sich Großbritannien sehr verbunden fühlte, aber dennoch sein Vaterland innig liebte, viel Unglück, er verbrachte die Kriegsjahre hauptsächlich in Afrika. Seine späteren Lebensjahre waren geprägt durch eine rege Reisetätigkeit. Dennoch blieb er als persönlicher Hausarzt im Dienst von König Umberto II und folgte diesem auch ins portugiesische Exil, wo er eine Professur am Tropen-Institut von Lissabon innehatte.

Er war 1903 in Uganda an der Entdeckung des Erregers der Schlafkrankheit beteiligt, und bei seinem Aufenthalt auf Ceylon entdeckte er den Erreger der Frambösie, *Treponema pallidum pertenue*. Außerdem gilt er als Entdecker der Akanthamöben, deren erste beschriebene Art, *Acanthamoeba castellanii* auch nach ihm benannt wurde. CASTELLANI war einer der einflussreichsten Wissenschaftler des 20. Jahrhunderts, mit einer insgesamt über 70 jährigen wissenschaftlichen Karriere. Seine Publikationsliste zählt über 400 Arbeiten, unter anderem auch das gemeinsam mit Albert CHALMERS verfasste Standardwerk „Manual of Tropical Medicine". Sir Aldo CASTELLANI starb am 3. Oktober 1971 mit 97 Jahren in Lissabon.



Muriel ROBERTSON (1883-1973)

Muriel ROBERTSON wurde am 8. April 1883 als Tochter von Robert Andrew und Elizabeth ROBERTSON, als siebtes von zwölf Kindern in Glasgow geboren. Ihre Mutter, die mit Mädchennamen RITTER hieß, entstammte einer irisch-deutschen Familie und hatte ihre ersten Lebensjahre in Australien verbracht. ROBERTSON studierte in Glasgow Biologie, machte im Jahr 1905 ihren Master, und anschließend ihr Doktorat. Sie verbrachte zunächst drei Jahre als „Carnegie Research Fellow" in Ceylon, dem heutigen Sri Lanka, wo sie sich hauptsächlich mit parasitischen Protozoen von Reptilien und Fischen beschäftigte. In Ceylon traf sie auch auf CASTELLANI. Seine Arbeiten hinterließen großen Eindruck bei ihr, und nicht zuletzt deshalb hat sie später ihre Forschung in Uganda aufgenommen. 1909 kehrte sie nach Großbritannien zurück und arbeitete zunächst als Forschungsassistentin und dann als Mitarbeiterin von Professor MINCHIN am Lister-Institut in London. 1911 schloss sie sich der Kommission für Schlafkrankheit der Royal Society unter Dr. DUKE an und arbeitete für einige Jahre als Protozoologin in Uganda. 1915 kehrte sie an das Lister-Institut zurück, wo sie dann bis 1961 tätig blieb. Während des ersten Weltkriegs beschäftigte sie sich mit *Clostridium perfringens*, dem Erreger des Gasbrands. Während des Nord-Afrika-Feldzugs (1940-1943) konnte dank ihrer Arbeiten unzähligen Soldaten das Leben gerettet werden. 1947 wurde ROBERTSON in die Royal Society aufgenommen.

Schon als junge Wissenschaftlerin gelang Muriel ROBERTSON die Aufklärung des kompletten Lebenszyklus von *Trypanosoma pleuronectidium* ROBERTSON, 1906, eine der weltweit ersten detaillierten Arbeiten über Trypanosomen. Ihre bahnbrechenden Studien zur Übertragung von *Trypanosoma gambiense* durch *Glossina palpalis* sind nach wie vor einzigartig in ihrer Genauigkeit, aber auch in der Schönheit der Illustrationen. Auch wenn sie in Schottland aufwuchs und den Großteil ihrer beruflichen Zeit in London verbrachte, empfand sie immer eine starke Bindung an Limavady in Nordirland, wo ihre Vorfahren mütterlicherseits herstammten. Dort verbrachte sie ihre letzten Lebensjahre bis zu ihrem Tode am 14. Juni 1973.

Nagana sind. Bald allerdings gab es noch einen dritten „Mitspieler" in dieser Frage, es wurde immer deutlicher, dass es allein beim Menschen zwei verschiedene Erreger der Schlafkrankheit gibt: 1910 wurde von John William Watson STEPHENS und Harold FANTHAM *Trypanosoma rhodesiense* (heute: *T. brucei rhodesiense*, der Erreger der Ostafrikanischen Schlafkrankheit) beschrieben, ihre Untersuchungen hatten sie in Nyassaland (heute: Malawi) und Nord-Rhodesien (heute: Sambia) – daher der Name – durchgeführt. Allan KINGHORN und Warrington YORKE konnten 1911 zeigen, dass *T. rhodesiense* von *Glossina morsitans* übertragen werden kann. Ebenfalls 1911 wurde von Ronald ROSS und David THOMPSON das Überdauern der Trypanosomen im menschlichen Blut und das Auftreten von Parasitämiewellen während des Verlaufs der Schlafkrankheit beschrieben. Wesentlich später, 1969, wurde von Keith VICKERMAN die für alle drei Vertreter von *Trypanosoma brucei* charakteristische, beeindruckende Antigenvariabilität, welche die Persistenz der Erreger im „feindlichen" Blut überhaupt erst möglich macht, aufgeklärt.

Ziemlich früh fing man auch an, nach wirksamen Therapeutika zu suchen. Während damals fast alle antiparasitisch wirksamen Substanzen empirisch eingesetzt wurden (z. B. Chinin gegen Malaria), fing man bei den Trypanosomen an, systematisch mit verschiedenen Substanzen zu screenen. Die ersten Therapeutika kamen aus der deutschen Färbeindustrie, Paul EHRLICH testete um 1900 etwa 100 Färbelösungen auf ihre Wirkung gegen Trypanosomen. Aus diesen Versuchen ist das Nagana-Rot hervorgegangen, welches später synthetisch hergestellt und in Trypan-Rot umbenannt wurde. 1906 gab die Firma Bayer bei Maurice NICOLLE und Felix MESNIL vom Pasteur-Institut Untersuchungen in Auftrag, denen wir das heute in der Zellkultur als Vitalfärbung sehr beliebte Trypan-Blau verdanken. Bereits 1917 kam eines der Standard-Präparate zur Behandlung der Schlafkrankheit in Gebrauch, ein farbloses, dem Trypan-Blau ähnliches Sulphonaphthalen, nämlich das von Bayer entwickelte Suramin (Germanin, 205 Naganol), welches ab 1924 kommerziell erhältlich war. Das zweite wichtige Therapeutikum, Melarsoprol, entwickelt von dem Schweizer Ernst FRIEDHEIM, kam 1949 auf den Markt.

Die Schlafkrankheit konnte bis zum Ende der 1960er Jahre durch breit angelegte Kontrollprogramme nahezu ausgerottet werden. Aber in den folgenden Jahrzehnten hat sie sich vor allem wegen der schwierigen politischen Situation in vielen Regionen wieder stark ausgebreitet – große Ausbrüche wurden in Angola, der Demokratischen Republik Kongo, im Sudan und in Uganda verzeichnet. In Uganda hatte sich das Verbreitungsgebiet von *T. b. rhodesiense* mehr als verdoppelt, und war dadurch sehr nah an das Verbreitungsgebiet





Abb. 1: *Glossina* spp. **a**: *G. palpalis* ♂, **b**: *G. morsitans* ♀, **c**: *G. fusca* ♀ (aus AUSTEN 1903).



von *T. b. gambiense* herangerückt. Gegen Ende des 20. Jahrhunderts wurde die Zahl der Infizierten von der WHO auf 500.000 geschätzt, und die Schlafkrankheit galt in manchen Gegenden Afrikas wieder als die häufigste Todesursache bei jungen Erwachsenen (STICH & STEVERDING 2002). Auf Grund dieser alarmierenden Entwicklungen hat die WHO ein transnationales Bekämpfungsprogramm gestartet, und im Juni 2000 wurde von der „Organization of African Unity" bei einer Sitzung in Lomé (Togo) die „Pan African Tsetse and Trypanosomiasis Eradication Campaign (PATTEC)" ins Leben gerufen. Am 3. Mai 2001 haben schließlich die WHO und das Pharmaunternehmen Aventis Pharma (heute: Sanofi-Aventis), Hersteller von Pentamidin, Melarsoprol, und Eflornithin, ein partnerschaftliches Übereinkommen unterzeichnet, und durch weitere Unterstützung von Ärzte ohne Grenzen, Bristol-Myers Squibb, Bayer (Suramin und Nifurtimox), der Bill and Melinda GATES Stiftung und der Staaten Frankreich und Belgien ist es gelungen, in den vergangenen Jahren die genannten Medikamente für die Patienten kostenfrei zur Verfügung zu stellen. Dank dieser Bemühungen ist die Zahl der Todesfälle heute stark rückläufig, und es besteht eine realistische Chance, die Schlafkrankheit in der nahen Zukunft tatsächlich in den Griff zu bekommen (http://www.who.int).

3. Die Überträger – Tsetse-Fliegen

Tsetse-Fliegen (Abb. 1) ist der Trivialname für die Dipteren-Familie der Glossinidae, die mit ca. 30 Spezies fast ausschließlich im sub-saharischen Afrika verbreitet ist. Im Unterschied zu den meisten anderen hämatophagen Dipteren, saugen sowohl weibliche als auch männliche Tsetse-Fliegen Blut (Abb. 2). Beide können somit als Überträger von Trypanosomen fungieren. Da Tsetse-Fliegen in ihrem Leben mehrere Blutmahlzeiten brauchen, kann eine einzige Tsetse zahlreiche Wirte infizieren. Der Stich der Tsetse-Fliegen ist extrem schmerzhaft.



Abb. 2: *Glossina palpalis* beim Blutsaugen (Photo: Prof. BRUN & Priv.-Doz. STICH, mit freundlicher Genehmigung; aus LÖSCHER & BURCHARD 2010).

Tab. 1: Verbreitung der wichtigsten Vektoren der Schlafkrankheit (modifiziert nach Burri & Brun 2009).

Erreger	Vektor	Verbreitungsareal (alphabetisch)
T. b. gambiense	*G. palpalis palpalis* *G. palpalis gambiensis*	Angola, Benin, Burkina Faso, Demokratische Republik Kongo, Elfenbeinküste, Gabun, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kamerun, Kongo, Liberia, Mali, Nigeria, Senegal, Sierra Leone, Togo, Zentralafrikanische Republik
	G. tachinoides	Äthiopien, Benin, Burkina Faso, Elfenbeinküste, Ghana, Guinea, Jemen, Kamerun, Mali, Niger, Nigeria, Sudan, Togo, Tschad, Zentralafrikanische Republik
	G. fuscipes quanzensis *G. fuscipes martinii*	Angola, Demokratische Republik Kongo, Kongo
	G. fuscipes fuscipes	Demokratische Republik Kongo, Kamerun, Republik Kongo, Sudan, Tschad, Uganda, Zentralafrikanische Republik
T. b. rhodesiense	*G. morsitans morsitans* *G. morsitans centralis*	Angola, Botsuana, Burundi, Malawi, Mosambik, Ruanda, Sambia, Simbabwe, Tansania
	G. pallidipes	Äthiopien, Burundi, Kenia, Malawi, Mosambik, Ruanda, Sambia, Simbabwe, Sudan, Tansania, Uganda
	G. swynnertoni	Kenia, Tansania
	G. fuscipes fuscipes	Äthiopien, Kenia, Tansania, Uganda

3.1. Verbreitung

Die Tsetse-Fliegen sind tagaktiv (vor allem morgens und am späten Nachmittag)[4] und leben vorwiegend in feuchten Waldgebieten, und abgesehen von einem kleinen Gebiet auf der arabischen Halbinsel, ausschließlich in Afrika. Die nördliche Verbreitungsgrenze, im Westen der 14° Breitengrad und im Osten der 10° Breitengrad, wird bestimmt von Temperatur und Feuchtigkeit. Im Allgemeinen finden sich Glossinen vor allem in Regionen mit einer >4,5 m hohen Vegetation und >0,54 m Jahresniederschlag. Ab einer Höhe von etwa 1.500 m kommen sie nicht mehr vor. Die *Glossina morsitans*-Gruppe (Abb. 1b) ist in der bewaldeten Savanne beheimatet, kommt allerdings auch in den durch Abholzungen devastierten Gebieten vor. Die G. *palpalis*-Gruppe (Abb. 1a) lebt vor allem in Sekundär-Wäldern an Flussläufen und in den Mangroven. Und die G. *fusca*-Gruppe (Abb. 1c) ist im Regenwald verbreitet, spielt aber als Überträger der Schlafkrankheit keine Rolle. Auch aus den anderen beiden Gruppen sind nicht alle Vertreter gleichermaßen als Vektoren geeignet, es ist jedoch bis heute ungeklärt, welche Faktoren dabei tatsächlich von Bedeutung sind. Die Dichte der jeweiligen Population ist sicherlich ein entscheidender Faktor, aber auch die Anthropophilie. Die wichtigsten Überträger der Westafrikanischen Schlafkrankheit sind G. *palpalis palpalis*, G. *p. gambiensis*, G. *fuscipes fuscipes* und G. *tachinoides*. Diese Arten kommen vor allem in schattigen Wäldern entlang von Flussläufen vor, wo gemäßigte Temperaturen und Feuchtigkeit vorherrschen und geeignete Wirte für die Blutmahlzeit zur Verfügung stehen. Die meisten Vertreter der G. *palpalis*-Gruppe bevorzugen Reptilien, vor allem Krokodile und Warane, als Blutwirte, stechen aber auch Menschen und andere Säugetiere. Die wichtigsten Überträger der Ostafrikanischen Schlafkrankheit sind G. *morsitans morsitans*, G. *m. centralis*, G. *swynnertoni*, G. *pallidipes* und G. *fuscipes fuscipes*. Diese Arten nutzen vor allem Haustiere, wie Rinder, Hunde, Schafe und Ziegen, und die Tiere der Savanne als Blutwirte – als Hauptblutwirt gilt der Buschbock (Schirrantilope). Da der Buschbock durchaus in der näheren Umgebung von Dörfern und Siedlungen vorkommt, wird auch der Mensch, allerdings eher akzidentiell, als Blutwirt angeflogen. Und zwar insbesondere Menschen, die regelmäßig die umliegenden Wälder zur Jagd oder zur Waldarbeit aufsuchen. Grundsätzlich saugen die Tsetse-Fliegen bevorzugt an Wirten, die sich gerade im Schatten aufhalten (Krinsky 2002). Die Verbreitung der wichtigsten Vektoren ist in Tabelle 1 dargestellt.

Auch wenn Glossinen meist nicht mehr als eine halbe Stunde am Tag fliegen (sie verbringen die meiste Zeit auf der Vegetation ruhend), sind sie grundsätzlich sehr gute Flieger. Sie können bis zu 6 km/ Tag zurücklegen und sich deshalb auch rasch ausbreiten. Beim Anflug eines Blutwirtes können sie sogar Geschwindigkeiten bis zu 25 km/h erreichen[5]. Für die Verbreitung spielt allerdings auch die passive Verschleppung durch Tiere oder Fahrzeuge eine Rolle.

Das Verbreitungsgebiet der Tsetse-Fliegen war früher wesentlich größer[6], da die Region der Sahara postglazial (in weiten Bereichen noch bis vor etwa 4.000 Jahren) durchaus eine üppige Vegetation aufwies. Man geht heute davon aus, dass die Nagana (und nicht die Unkenntnis der Viehzucht – wie man lange geglaubt hatte) der Hauptgrund dafür war, dass die alten Ägypter nur Wildtiere züchteten. Die Verbreitung der Tsetse-Fliegen reichte in der damaligen Zeit jedenfalls bis zum Nildelta. Und während die lokalen Wildtiere, wie Büffel und Gazellen, zwar infiziert werden können, aber in der Regel nicht erkranken, führte (und führt) die Nagana bei den damals vor allem aus Kleinasien eingeführten Rindern zu einer tödlichen Krankheit (Winkle 1988). Pferde hingegen, haben einen anderen Weg gefunden, um der Nagana zu entkommen, die an das Leben Afrika angepassten Pferde tragen quasi einen Tarnmantel (siehe Kasten).

---

[4] Es gibt aber einige Arten, wie etwa G. *medicorum*, die (auch) in der Nacht blutsaugen.

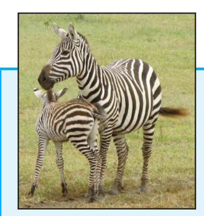
[5] Nach dem Blutsaugen sind sie allerdings sehr geschwächt und fliegen mit nur etwa 1,6 km/h die nächste schattenspendende Pflanze an (Krinsky 2002).

[6] Fossilien aus Colorado belegen sogar ein früheres Vorkommen in Amerika (Cockerell 1917).

3.2. Systematik und Evolution

Die Glossinen wurden früher zu den echten Fliegen (Muscidae) gezählt, werden aber heute als eigene Familie (Glossinidae) angesehen. Sie werden auf Grund morphologischer Ähnlichkeiten und vor allem wegen Homologien in der Art der Fortpflanzung in die Überfamilie Hyppoboscoidea (Lausfliegen) eingereiht. Insgesamt sind innerhalb der Gattung *Glossina*, dem einzigen Genus der Familie, 31 Arten (mit mehreren Subspezies) beschrieben, welche sich in drei große Gruppen einteilen lassen, die *Glossina morsitans*-Gruppe (Subgenus: *Glossina*), die G. *palpalis*-Gruppe (Subgenus: *Nemorhina*) und die G. *fusca*-Gruppe (Subgenus: *Austenina*) (Tab. 2). Die G. *fusca*-Gruppe wird als die ursprünglichste der drei Gruppen angesehen. Insgesamt geht man davon aus, dass Tsetse-Fliegen zumindest 40 Millionen Jahre alt sind.

Das Genom von *Glossina*-Arten wird auf 500-600 Mb geschätzt (manche gehen aber von fast der 10fachen Genomgröße aus) und ist damit etwa eineinhalb mal so groß wie beispielsweise das von *Drosophila*. Ein Genom-Projekt für *Glossina* wurde bereits vor 5 Jahren initiiert (AKSOY et al. 2005).



Die Zebra-Streifen und die Tsetse-Fliegen

Drei Arten aus der Familie der Pferde (Equidae) haben ein schwarzweiß oder auch braunweiß gestreiftes Fell und werden Zebras genannt, das Bergzebra (*Equus zebra*), das Steppenzebra (*E. quagga*) und das Grevyzebra (*E. grevyi*). Allerdings sind diese drei Arten miteinander nicht näher verwandt als sie es mit anderen Arten aus der Gattung *Equus* sind.
Man nimmt heute an, dass die charakteristische Streifung (zumindest) drei mal unabhängig voneinander entstanden ist, und zwar jeweils um den Tsetse-Fliegen zu entkommen. Tsetse-Fliegen sind tagaktiv und suchen sich ihre Blutwirte vor allem mit ihren Augen (ab einer gewissen Nähe dann allerdings auch über den Geruch). Sie fühlen sich von dunklen Farben, insbesondere von Schwarz und Blau, angezogen – und sie können ein dunkles „Objekt" aus einer Entfernung von bis zu 180 m genau lokalisieren. Die schmale hell-dunkle Streifung der Zebras ist für die Facettenaugen der Tsetse-Fliegen nicht auflösbar, so dass Zebras von Tsetse-Fliegen schlichtweg nicht gesehen werden.
Ursprünglich waren die Zebras in ganz Afrika verbreitet. In Nordafrika sind sie jedoch schon in antiker Zeit ausgerottet worden. Heute ist das Steppenzebra die am weitesten verbreitete Art. Es lebt in den Steppengebieten und Savannen Ostafrikas bis nach Süd- und Südwestafrika. Der Lebensraum des Grevyzebras sind die halbtrockenen Busch- und Graslandschaften Ostafrikas (Kenia, Äthiopien und Somalia), und das Bergzebra lebt in den gebirgigen Hochebenen Namibias und Südafrikas. Interessanterweise hatte das bereits ausgestorbene Quagga, eine Unterart des Steppenzebras, nur am Hals Streifen.

3.3. Morphologie

Glossinen sind etwa 6-14 mm groß, bräunlich und haben einen relativ schmalen Körper. Die Vertreter der G. *fusca*-Gruppe sind deutlich größer als jene der anderen beiden Gruppen. Charakteristisch für die Glossinen ist ihre Flügelhaltung, der sie auch ihren Namen verdanken – denn sie legen ihre Flügel in Ruhestellung genau übereinander, sodass diese die Form einer Zunge (lat. Glossa) annehmen. Durch diese Flügelhaltung können die Glossinen gut von anderen Stechfliegen unterschieden werden. Außerdem haben die Glossinen eine sehr typisch geformte Proboscis und charakteristische Fiederborsten an ihren Antennen. Der Kopf ist kurz und breit und besteht im Wesentlichen aus den Augen und den Mundwerkzeugen. Die Augen sind auffallend groß, braun oder rötlich und nicht miteinander verbunden. Die Antennen der Tsetse-Fliegen sind dreigliedrig, und die Fiederborsten (Aristae) sind doppelt gefiedert, d.h. jede einzelne Fieder trägt sekundäre Fiedern, wobei aber nur die Vorderseite der Fiederborsten befiedert ist (KRINSKY 2002). Der Rüssel ist ungefähr 5 mm lang und steif und weist eine zwiebelförmigen Verdickung am Ursprung auf. Er setzt sich aus zwei langen, Stilett-artigen Mundwerkzeugen zusammen: dem La-

Tab. 2: Übersicht der bekannten *Glossina*-Arten.

***G. morsitans*-Gruppe**	***G. palpalis*-Gruppe**	***G. fusca*-Gruppe**
G. austeni NEWSTEAD, 1912	*G. caliginea* AUSTEN, 1911	*G. brevipalpis* NEWSTEAD, 1911
G. longipalpis WIEDEMANN, 1830	*G. fuscipes fuscipes* NEWSTEAD, 1911	*G. fusca congolensis* NEWSTEAD & EVANS, 1921
G. morsitans centralis MACHADO, 1970	*G. fuscipes martinii* ZUMPT, 1935	*G. fusca fusca* WALKER, 1849
G. morsitans morsitans WIEDEMANN, 1850	*G. fuscipes quanzensis* PIRES, 1948	*G. fuscipleuris* AUSTEN, 1911
G. morsitans submorsitans NEWSTEAD, 1911	*G. pallicera pallicera* BIGOT, 1891	*G. frezili* GOUTEUX, 1987
G. pallidipes AUSTEN, 1903	*G. pallicera newsteadi* AUSTEN, 1929	*G. haningtoni* NEWSTEAD & EVANS, 1922
G. swynnertoni AUSTEN, 1923	*G. palpalis palpalis* ROBINEAU-DESVOIDY, 1830	*G. longipennis* CORTI, 1895
	G. palpalis gambiensis VANDERPLANK, 1911	*G. medicorum* AUSTEN, 1911
	G. tachinoides WESTWOOD, 1850	*G. nashi* POTTS,1955
		G. nigrofusca hopkinsi VAN EMDEN, 1944
		G. nigrofusca nigrofusca NEWSTEAD, 1911
		G. severini NEWSTEAD, 1913
		G. schwetzi NEWSTEAD & EVANS, 1921
		G. tabaniformis WESTWOOD, 1850
		G. vanhoofi HENRARD, 1952

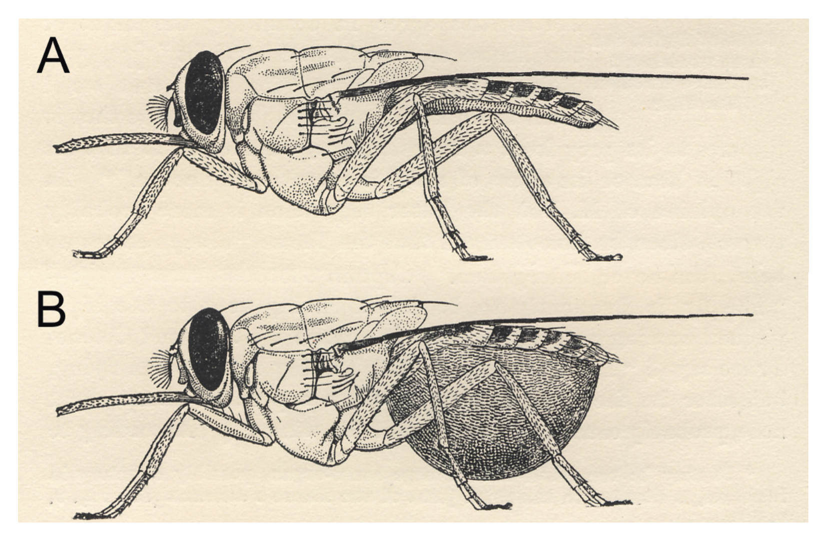


Abb. 3: *Glossina morsitans* ♀. A. vor dem Blutsaugen, B. nach dem Blutsaugen. Historische Abbildung aus der Monographie der Tsetse-Fliegen von Ernest Edward AUSTEN (1903) nach einer Zeichnung von David BRUCE („kindly lent Lt.-Colonel BRUCE").

brum und dem Hypopharynx. An der Spitze des Labrums befindet sich das Labellum, welches wie eine Säge mit Zähnen bewehrt ist und dazu dient, die Haut des Wirts aufzuritzen (KRENN & ASPÖCK 2010). In Ruhestellung ist der Rüssel nach vorne gestreckt und ragt zwischen den Palpen hervor. Beim Blutsaugen halten die Tsetse-Fliegen die Haut mit ihren Extremitäten fest und „sägen" durch Bewegungen des Kopfes ein oder mehrere Kapillargefäße auf. Eine Tsetse-Fliege nimmt pro Blutmahlzeit ~0,03 ml Blut auf und vergrößert sich dabei auf etwa das dreifache Körpergewicht (Abb. 3). Etwa 40 % der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge geben sie allerdings innerhalb der ersten halben Stunde nach dem Blutsaugen in Form von Kottröpfchen wieder ab. Nach 48 Stunden ist die Blutmahlzeit vollständig verdaut, und zwischen den Blutmahlzeiten liegen je nach Art 3-5 Tage. Tsetse-Fliegen haben eine starke Pharynx-Muskulatur und der Proventrikel umhüllt die Nahrung mit einer peritrophen Membran, um den Mitteldarm zu schützen.

Der Hinterleib der Tsetse-Fliegen ist deutlich geringelt und die Beine sind kurz und kräftig. Die Männchen haben ein prominentes knopfartiges Hypopygium an der Ventralseite. Die beiden Ovarien der Weibchen weisen jeweils nur zwei Ovariolen auf und münden in einen gemeinsamen Uterus, in dem der Embryo heranreift. Außerdem münden paarige Drüsen in den Uterus, von deren Sekret sich die entwickelnde Larve ernährt, und die man deshalb „Milchdrüsen" nennt (KRINSKY 2002).

3.4. Lebenszyklus

Die Tsetse-Fliegen sind lebendgebärend (vivipar). Die Paarung findet meist direkt auf oder zumindest in der Nähe eines Blutwirtes statt. Tsetse-Fliegen-Weibchen paaren sich nur ein einziges Mal und können während ihres 3-6 monatigen Lebens nur 5-7 Larven gebären. Die Eier werden im Uterus aufbewahrt, immer nur eine Larve reift heran und wird schließlich als voll entwickelte L3-Larve abgegeben. Bis zur ihrer Geburt wird die Larve von der Mutter über die oben erwähnten „Milchdrüsen" genährt, mit deren Sekret auch symbiontische Bakterien auf die nächste Generation übertragen werden (siehe unten). Die fertige L3-Larve ist gelblichbraun, in 12 Glieder segmentiert und bereits fast so groß wie eine adulte Tsetse-Fliege. Sie wird vom Weibchen am Erdboden abgelegt und sucht dort aktiv einen geeigneten Ort zur Verpuppung auf. Bevorzugte Brutplätze sind schattige, feuchte Habitate. Bereits etwa 1 bis 2 Stunden nach der Geburt beginnt die Larve, sich in eine braunschwarze Puppe zu verwandeln, und nach ca. 3 bis 4 Wochen (je nach den klimatischen Bedingungen) schlüpft die fertige Fliege (KRINSKY 2002).

Tsetse-Fliegen haben in mehreren Organen z. T. obligate Endosymbionten, die drei verschiedenen Gruppen angehören. *Wigglesworthia glossinidia* und *Sodalis glossinidius*, beide Vertreter der Enterobacteriaceae (γ-Proteobacteria), leben intrazellulär im Darm. Während *Wigglesworthia glossinidia* in spezialisierten Endothel-Zellen, welche ein U-förmiges Organ (Bakteriom) im vorderen Abschnitt des Darms bilden, lebt, befällt *Sodalis glossinidius* Zellen des Mitteldarms. Beide Arten versorgen die Fliege u. a. mit lebenswichtigen Vitaminen. Das Abtöten der Endosymbionten mit Antibiotika führt zu Wachstumsstörungen und Reproduktionsstörungen der Fliegen. Ein neuer Ansatz in der Bekämpfung der Schlafkrankheit ist deshalb, anstatt der Tsetse-Fliegen selbst, deren Symbionten abzutöten – und damit letztlich auch die Fliegen umzubringen. Außerdem vermutet man, dass zumindest *S. glossinidius* auch die Etablierung der Trypanosomen im Mitteldarm erleichtert, dieses Bakterium produziert jedenfalls eine Chitinase, die die Tsetse-Fliegen empfänglicher für Trypanosomen macht (RIO et al. 2006). Die dritte Gruppe, die Wolbachien (α-Proteobacteria, Rickettsiales, Anaplasmataceae), werden transovariell übertragen, und zwar ist jeder Nachkomme eines infizierten Weibchens auch infiziert. Allerdings sind die Infektionsraten verschiedener Tsetse-Populationen (sogar ein und derselben Art) durchaus unterschiedlich, und es gibt auch Wolbachien-freie Populationen. Außerdem können Wolbachien bei manchen Tsetse-Stämmen neben den Fortpflanzungsorganen auch andere Organe befallen. *Wolbachia* spp.[7] kommen in einer ganzen Reihe von Invertebraten vor (etwa 15 % aller Insekten tragen Wolbachien in sich) und be-

[7] Die Gattung *Wolbachia* wird derzeit in 8 Genotypen (A-H) unterteilt; *W. pipientis*, die einzige tatsächlich beschriebene Art gilt als Typusspezies.

einflussen die Fortpflanzung ihres jeweiligen Wirts (siehe Kasten) (CHENG et al. 2000).

Tsetse-Fliegen können auch an verschiedenen viralen Infektionen leiden, bekannt sind das „Salivary Gland Hypertrophy Virus (SGHV)“ und das „Flock House Virus (FHV)“. Interessanterweise befällt letzteres neben den Glossinen u. a. auch Raubwanzen (also die Vektoren von *Trypanosma cruzi*).

4. *Trypanosoma brucei* – Die Erreger

Die Trypanosomen gehören zu den Kinetoplastida (Protozoa: Euglenozoa) und werden grob in die Stercoraria und die Salivaria unterteilt. Diese Bezeichnungen beziehen sich auf die Form der Übertragung durch den Vektor, bei den Stercoraria finden sich übertragungsfähige Stadien in den Fäzes, während sich bei den Salivaria die übertragungsfähigen Stadien in oder an den Mundwerkzeugen bzw. in den Speicheldrüsen der Vektoren befinden.

Der Gattungsname *Trypanosoma* setzt sich aus dem griechischen Verbum trypein (durchbohren, durchlöchern) und dem Substantiv soma (Körper) zusammen und bezieht sich auf die einem Bohrer oder Korkenzieher ähnliche, länglich gewundene Form der Zellen und ihre Art der Fortbewegung. Als Erreger der Schlafkrankheit fungieren *T. brucei gambiense* und *T. b. rhodesiense*[8] (Abb. 4). Während *T. b. gambiense* eher im westlichen Afrika vorkommt und eine chronisch verlaufende Krankheit hervorruft, ist *T. b. rhodesiense* vor allem in Ostafrika verbreitet und ist für eine akut verlaufende und meist sehr rasch tödliche Erkrankung verantwortlich.

Derzeit sind insgesamt 20 Arten innerhalb der Gattung *Trypanosoma* beschrieben (Tabelle 3), alle Trypanosomen sind rein parasitisch. Die Art *Trypanosoma brucei* beinhaltet neben *T. b. gambiense* und *T. b. rhodesiense* außerdem *T. b. brucei*. *T. b. brucei* ist für nahezu alle Haus- und Nutztiere infektiös, besonders schwere Infektionen werden bei Rindern (Nagana) beobachtet. *T. vivax* (Erreger der Souma) und *T. congolense* (Nagana) sind wichtige Erreger bei verschiedenen Wiederkäuern, und *T. simiae* führt zu einer schweren Erkrankung beim Hausschwein. *T. evansi* ist der Erreger von schwer verlaufenden Infektion bei Pferden und Kamelen (Surra) und *T. equiperdum* verursacht eine Geschlechtskrankheit bei Pferden und Eseln (Dourine). Alle diese Erreger werden allerdings als ausschließlich tierpathogen angesehen.

[8] Manche Autoren betrachten die Erreger der Schlafkrankheit nicht als Subspezies sondern als eigene Arten. Sollten sympatrische Vorkommen mit Sicherheit nachgewiesen werden, würde das diese Auffassung unterstützen. Freilich spielt bei diesen Überlegungen auch die Wirtsspezifität eine gewichtige Rolle.

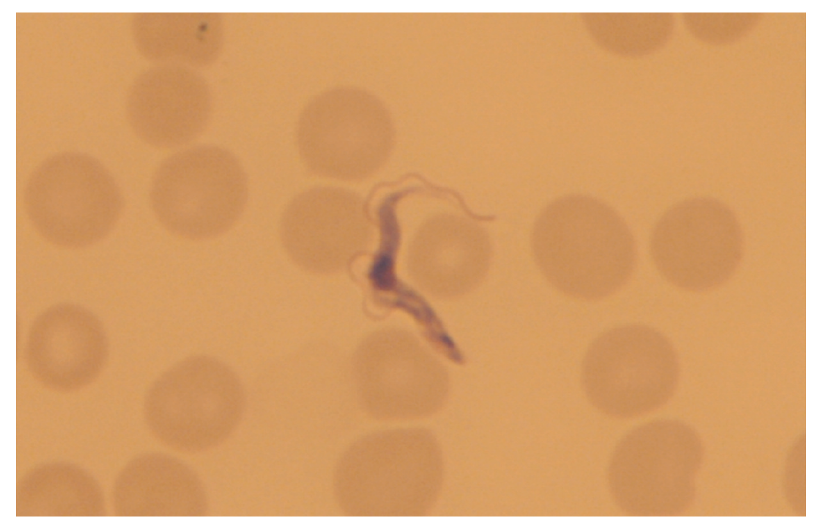


Abb. 4: *Trypanosoma brucei rhodesiense,* trypomastigotes Stadium (Original).

Zytoplasmatische Inkompatibilität

Unter zytoplasmatischer Inkompatibilität versteht man im Allgemeinen eine Kreuzungsinkompatibilität zwischen infizierten Männchen und nicht-infizierten Weibchen. Bereits in den 1930er Jahren wurde bei *Culex pipiens* beobachtet, dass während Männchen von Stamm A mit Weibchen von Stamm B keine lebensfähigen Nachkommen produzieren können, das umgekehrt durchaus möglich ist – und bald war auch klar, dass diese „Eigenschaft“ maternal vererbt wird. Viel später wurden dann die Wolbachien (*Wolbachia pipientis*) als Verursacher dieser Inkompatibilität entdeckt, und inzwischen ist bekannt, dass auch andere Bakterien, z. B. *Cardinium hertigii*, eine solche verursachen können. Außerdem kann es auch bei Kreuzung zweier mit unterschiedlichen Wolbachien-Stämmen infizierter Individuen zu einer Inkompatibilität kommen. Spermien von nicht-infizierten Männchen sind hingegen in jedem Fall mit Eiern infizierter Weibchen kompatibel, egal mit welchem Stamm diese infiziert sind und auch wenn sie mehrere Stämme gleichzeitig beherbergen (ENGELSTÄDTER & TELSCHOW 2009).

Zytoplasmatische Inkompatibilität kommt in fast allen Insekten-Ordnungen und auch bei Milben und Asseln vor. Die Männchen werden „benutzt“, um die Nachkommenschaft nicht-infizierter Weibchen zu minimieren, wodurch sich die maternal übertragenen Bakterien in der Population ausbreiten. Die Infektion führt bei den Männchen zu veränderten Spermien, die nur „normal“ funktionieren, wenn sie auf eine ebenfalls infizierte Eizelle treffen, also quasi gerettet werden. Wenn sie hingegen eine nicht-infizierte Eizelle befruchten, kondensieren die väterlichen Chromosomen nicht und gehen deshalb sukzessive bei den ersten Zellteilungen „verloren“ – die Embryonalentwicklung bricht bald nach der Befruchtung ab. Auf diese Weise kommt es zu einer relativen Zunahme des Anteils infizierter Weibchen in einer Population – die Bakterien regulieren also die Reproduktion ihrer Wirtstiere zu ihren eigenen Gunsten. Bei Insekten mit Arrhenotokie besteht dieses Problem deshalb nicht, weil die haploiden Männchen aus unbefruchteten Eiern entstehen. Der genetische Mechanismus, der hinter der zytoplasmatischen Inkompatibilität steckt, ist noch immer nicht restlos aufgeklärt, es gibt im Wesentlichen drei verschiedene Modelle dazu: das Schlüssel-Schloss-Modell, das Titration-Restitution-Modell und das „Slow-Motion“-Modell (POINSOT et al. 2003).

Obwohl im Experiment zahlreiche Insekten mit verschiedenen *Wolbachia*-Stämmen infiziert werden können, sogar wenn sie vorher keine Wolbachien hatten, konnte ein natürlicher Austausch von Wolbachien zwischen artfremden Individuen bisher nicht nachgewiesen werden (CHENG et al. 2000).

Tab. 3: Übersicht der wichtigsten *Trypanosoma*-Arten (nach LUMSDEN & EVANS 1976, MEHLHORN & PIEKARSKI 2002).

Subgenus/Spezies	Medizinische Bedeutung
Sterocoraria	
Untergattung *Megatrypanum* HOARE, 1964	
Trypanosoma theileri LAVERAN, 1902	Infektionen bei Rindern
Untergattung *Herpetosoma* DOFLEIN, 1901	
Trypanosoma lewisi KENT, 1880	Infektionen bei Ratten
Untergattung *Schizotrypanum* CHAGAS, 1909	
Trypanosoma cruzi CHAGAS, 1909	Chagas-Krankheit beim Menschen
Trypanosoma rangeli TEJERA, 1920	Infektionen bei Haus- und Wildtieren; kommt beim Menschen vor, aber apathogen
Salivaria	
Untergattung *Duttonella* CHALMERS, 1908	
Trypanosoma vivax ZIEMANN, 1905	Souma bei verschiedenen Wiederkäuern
Untergattung *Nannomonas* HOARE, 1964	
Trypanosoma congolense BRODEN, 1904	Nagana bei verschiedenen Wiederkäuern
Trypanosoma simiae BRUCE et al., 1912	Infektionen bei Huftieren und Affen; akute Trypanosomose bei Schweinen
Trypanosoma godfreyi MCNAMARA et al., 1944	Infektionen bei Schweinen
Untergattung *Trypanozoon* LÜHE, 1906	
Trypanosoma brucei PLIMMER & BRADFORD, 1899	
Trypanosoma brucei brucei FORDE, 1903	Nagana bei Rindern
Trypanosoma brucei gambiense DUTTON, 1901	Schlafkrankheit (westliche Form)
Trypanosoma brucei rhodesiense STEPHENS & FANTHAM 1910	Schlafkrankheit (östliche Form)
Trypanosoma evansi BALBIANI, 1888	Surra bei Pferd, Kamel und Elefant (mechanische Übertragung!, v.a. Tabaniden)
Trypanosoma equiperdum DOFLEIN, 1901	Beschälseuche (Dourine) bei Pferden
Trypanosoma equinum VOGES, 1901	Kreuzlähme der Pferde (Mal de Caderas), nur bei Equiden in Südamerikas vorkommend
Untergattung *Pycnomonas* HOARE, 1964	
Trypanosoma suis OCHMANN, 1905	Surra bei Schweinen

4.1. Verbreitung

Während *T. b. gambiense* hauptsächlich in West- und Zentralafrika verbreitet ist, ist *T. b. rhodesiense* auf Südostafrika beschränkt. *T. b. gambiense* Gruppe I kommt in ganz Westafrika vor, die virulentere *T. b. gambiense* Gruppe II hat ihr Hauptverbreitungsbebiet an der Elfenbeinküste. Auch bei *T. b. rhodesiense* werden zwei Gruppen unterschieden, die virulenteren Busoga-Stämme sind eher im Norden verbreitet, während die Zambezi-Stämme vor allem in Zambia und Malawi vorkommen. *T. b. brucei* wird in die Gruppen „Bouaflé", „Sindo", „Kiboko" und „Kakumbi" unterteilt, einige Stämme von Bouaflé sind auch für Menschen infektiös.

Für *T. b. gambiense* ist der Mensch das wichtigste Erregerreservoir, für *T. b. rhodesiense* hingegen ist er ein eher unbedeutender Wirt und hat keine den Zyklus erhaltende Funktion. *T. b. gambiense* kommt fokal vor und erfährt seine höchste Übertragungsrate gegen Ende der Trockenzeit, wenn der Kontakt zwischen dem Menschen und Spezies der *G. palpalis*-Gruppe am höchsten ist. In sehr feuchten Waldregionen ist eine solche Saisonalität allerdings weniger zu beobachten, und der Kontakt zwischen den Tsetse-Fliegen und dem Menschen ist insgesamt eher zufällig. Neben dem Menschen können das Schwein, der Hund, Rinder, einige Wildtiere, wie das Kob (*Kobus kob*) und die Kuhantilope (*Alcelaphus buselaphus*), und auch bestimmte Affen-Arten und Nager mit *T. b. gambiense* infiziert werden. *T. b. rhodesiense* kommt endemisch und epidemisch vor. Das Verbreitungsgebiet erstreckt sich von Uganda im Norden bis Botswana im Süden. Die Ostafrikanische Schlafkrankheit ist eine Zoonose, die Hauptwirte sind Haustiere, wie Rinder, Schafe und Ziegen, aber auch zahlreiche Wildtiere können als Wirte fungieren. Im Gegensatz zu *T. b. gambiense*, führt *T. b. rhodesiense* immer wieder zu Epidemien. Meist ist der Grund hierfür eine (anthropogene) Veränderung des Parasit-Vektor-Wirt-Gleichgewichts, beispielsweise durch Migrationswellen (z. B. Flüchtlingsströme, große Bauprojekte) oder drastische Umstellungen in der Landwirtschaft.

4.2. Systematik und Evolution

Die Trypanosomen sind eukaryotische Einzeller und werden heute innerhalb der großen Gruppe der Excavata zu den Euglenozoa gestellt, zu welcher unter anderem auch *Euglena*, das Augentierchen, zählt.

Innerhalb der Euglenozoa werden die Trypanosomen in die Ordnung der Kinetoplastida HONIGBERG, 1963, gereiht, welche alle durch ein besonderes Zellorganell, den so genannten Kinetoplasten ausgezeichnet sind. Die Familie der Trypanosomatidae umfasst außerdem die Gattungen *Blastocrithidia*, *Crithidia*, *Endotrypanum*, *Herpetomonas*, *Leishmania*, *Leptomonas*, *Phytomonas*, *Rhynchoidomonas*, *Sauroleishmania* und *Wallaceina* von denen nur *Leishmania* humanpathogene Erreger enthält (siehe hierzu auch WALOCHNIK & ASPÖCK 2010b).

Die Trypanosomen sind relativ junge Vertreter der Trypanosomatidae. Man nimmt an, dass sie zunächst reine Insekten-Parasiten waren, welche sich später an einen zweiwirtigen Zyklus mit einem Vertebraten angepasst haben. Blutegel als Vektoren einiger Trypanosomen von Fischen und Amphibien stellen somit eine sekundäre Entwicklung dar. Heute kommen Trypanosomen als Parasiten in allen Wirbeltier-Klassen vor, und zahlreiche verschiedene Insekten und sowohl aquatische als auch terrestrische Egel können als Vektoren fungieren (LUMSDEN & EVANS 1976).

Trypanosoma brucei wird innerhalb der Trypanosomatidae zu den Salivaria gestellt, also jener Gruppe, bei

der die Übertragung über den Speichel erfolgt. Zum Unterschied von den Stercoraria, zu denen *T. cruzi* gehört (WALOCHNIK & ASPÖCK 2010a), sind die Salivaria eine monophyletische Gruppe. Alle Salivaria parasitieren in Säugetieren, und sie sind die einzigen Trypanosomen, die über variable Oberflächenproteine verfügen und deshalb im Blut persistieren können (alle Trypanosomen, die einen Vertebraten-Wirt in ihrem Zyklus haben, parasitieren bei diesem zunächst im Blut, alle außer *T. brucei* sind allerdings gezwungen, sich rasch in die verschiedenen Gewebe zurückzuziehen). Man nimmt an, dass *T. vivax* den ältesten Vertreter der Salivaria repräsentiert und die „früheste" Anpassung an die Tsetse-Fliegen als Vektor erfahren hat. Da die Tsetse-Fliegen so gut wie nur in Afrika vorkommen, sind die Salivaria eine rein afrikanische Gruppe und stehen damit den Südamerikanischen und australischen Trypanosomen gegenüber, welche gemeinsam eine Gruppe bilden. Die Trennung von *T. cruzi* erfolgte vermutlich spätestens vor etwa 100 Millionen Jahren, als Afrika durch die Kontinentalverschiebung und die Bildung des Atlantiks von Amerika getrennt wurde, vielleicht jedoch schon wesentlich früher aufgrund unterschiedlicher Wirtsspezifität. Australien hat sich vor etwa 45 Millionen Jahren endgültig vom Gondwana-Kontinent gelöst, wodurch auch der Austausch zwischen südamerikanischen und australischen Arten unterbunden wurde und sich neue Arten, wie etwa die jüngst beschriebenen Arten *T. copemani* und *T. gilletti* (AUSTEN et al. 2009, MCINNES et al. 2010) herausgebildet haben.

Die nächsten Verwandten von *T. brucei* sind *T. congolense* und *T. simiae*, welche gemeinsam die Schwestergruppe zu *T. brucei* darstellen. Das Schwestertaxon dieser gesamten Gruppe ist *T. vivax*. Die Rekonstruktion der Phylogenie gestaltet sich allerdings schwierig, da das 18S rRNA-Gen, das immer noch wichtigste Gen zur Ermittlung von Verwandtschaftsverhältnissen, bei Trypanosomen mit unterschiedlichen Mutationsraten evoluiert. Die Salivaria evoluieren 3-5 mal so schnell wie die übrigen Trypanosomen und *T. vivax* noch deutlich schneller als die anderen Salivaria. *T. vivax* verfügt darüber hinaus mit 55,4 % über einen etwa 3 % höheren G + C-Anteil als alle anderen Trypanosomen (STEVENS et al. 1999; GIBSON 2001).

Man nimmt an, dass *T. brucei* seit etwa 15 Millionen Jahren mit den Primaten in Afrika koevoluiert, und den Menschen also seit jeher begleitet. Die hohe Pathogenität der Erreger ist indes schwer mit dieser Vorstellung in Einklang zu bringen.

4.3. Morphologie

Die drei Unterarten von *Trypanosoma brucei* sind morphologisch nicht unterscheidbar. Alle drei alternieren zwischen einer epimastigoten Form im Vektor und einer trypomastigoten Form im Wirbeltierwirt. Die epimastigote Form ist, je nach Stamm, 12-30 µm lang (inklusive Geißel) und 1,5-3,5 µm breit und zeichnet sich dadurch aus, dass die Geißel in der Mitte der Zelle entspringt, wobei der Kinetoplast anterior zum Zellkern liegt. Bei der trypomastigoten Form (Abb. 5), welche mit 14-42 µm etwas länger ist, entspringt die Geißel am Hinterende der Zelle, der Kinetoplast liegt also posterior zum Zellkern, und die Geißel überragt den Zellkörper nur um einige Mikrometer (siehe dazu auch WALOCHNIK & ASPÖCK 2010a).

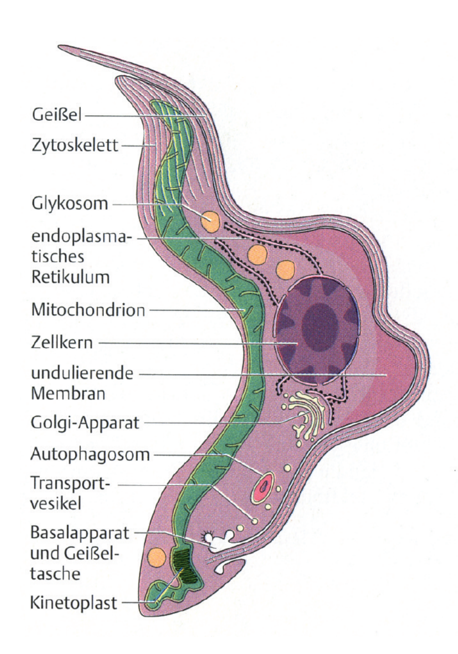


Abb. 5: Abb. 5: Schematischer Aufbau einer Trypanosomen-Zelle. (Mit freundlicher Genehmigung des Insituts für Parasitologie der Univ. Zürich aus KAYSER et al. 2005, nach WARREN 1993)

Wie alle Kinetoplastida hat *T. brucei* ein einziges, sich nahezu über den gesamten Zellkörper erstreckendes Mitochondrium und das Mitochondrium beherbergt auch den Kinetoplasten, welcher kondensierte DNA darstellt und deshalb in der Giemsa-Färbung gut zu sehen ist. Die Geißel ist in einer Geißeltasche verankert. Dort, wo sie aus der Geißeltasche austritt, liegt der sogenannte Paraflagellar Rod Complex (PFR), eine fibröse Struktur, die sich entlang des Axonems hinzieht und an die Mikrotubuli der Duplette 4-7 gebunden ist. Das aus Mikrotubuli bestehende Axonem gewährleistet die Beweglichkeit des Flagellums.

4.4. Zellbiologie und Genetik

Das Genom von *T. brucei* besteht aus 11 Chromosomen und möglicherweise 100-200 Minichromosomen. Freilandisolate sind offenbar stets diploid, allerdings können im Labor auch polyploide Stämme herangezüchtet werden. Nach neueren Untersuchungen ist *T. brucei* zur sexuellen Fortpflanzung befähigt, und zwar findet diese in der Tsetse-Fliege statt. Die Trypanosomen durchlaufen also eine meiotische Teilung, und im

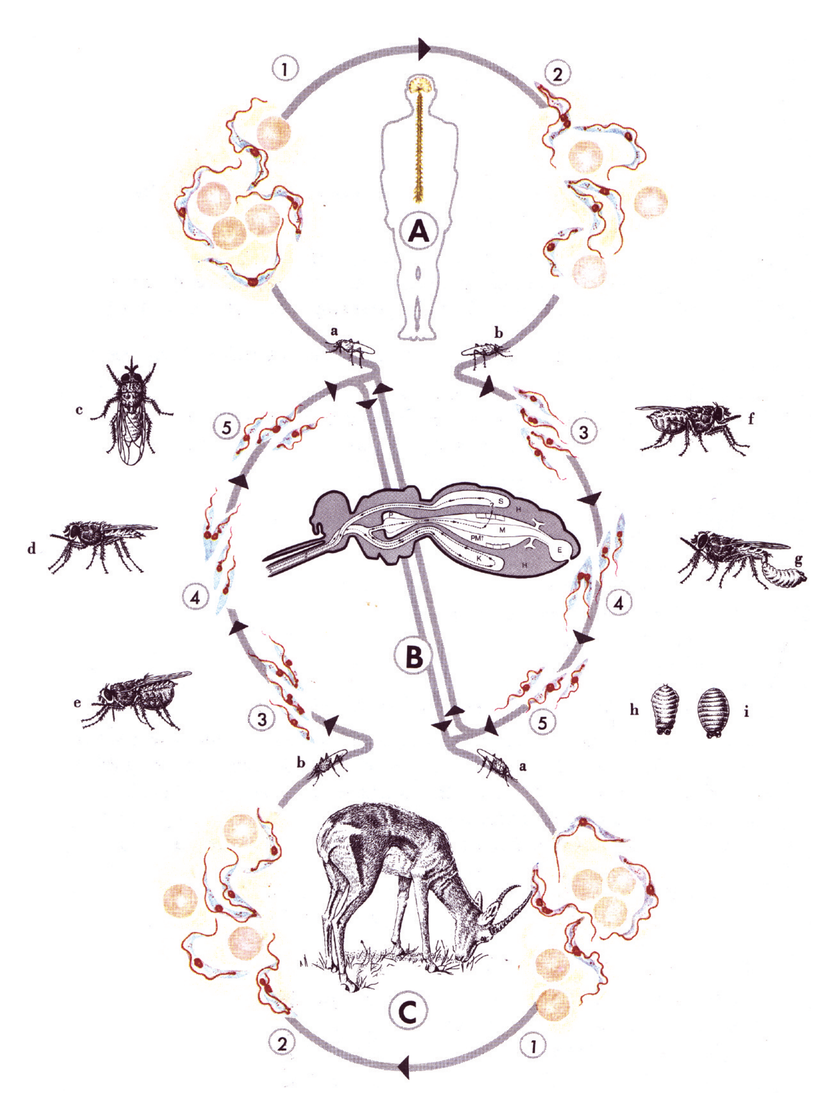


Abb. 6: Zyklus von *Trypanosoma brucei gambiense* und *T. b. rhodesiense.*
A. Entwicklung im Menschen. Trypanosomen im peripheren Blut, später Befall des Zentralnervensystems. **1, 2**: Trypanosomen, zum Teil in Teilung.
B. Entwicklung in der Tsetse-Fliege. a, b: Blutsaugende Tsetse-Fliegen; c: *Glossina* dorsal; d: *Glossina* lateral; e: vollgesogenen Fliege, lateral; f: trächtige *Glossina*; g: *Glossina* setzt eine Larve ab; h: Larve; i: Puppe.
3: Trypanosomen aus dem Fliegen-Magen; **4**: Epimastigote Formen aus dem Fliegen-Darm; **5**: Metazyklische Formen aus der Speicheldrüse. **Wanderweg der Trypanosomen in der Tsetse-Fliege**: Die Trypanosomen gelangen zunächst in den Kropf (K), von dort in den Mitteldarm (M), und durch die peritrophe Membran (PM) sowie das Darmepithel direkt in das Haematozoel (H). In der Haemolymphe finden sich epimastigote Formen. Vom Haematozoel aus werden die dorsal liegenden Speicheldrüsen (S) befallen, wo die Umwandlung zu den metazyklischen, infektiösen Stadien erfolgt.
C. Natürliche Wirte, in denen die Entwicklung wie im Menschen abläuft. (aus Piekarski 1987, mit freundlicher Genehmigung von Springer Science+Business Media).

Labor kann durch Kreuzung eine Humanserum-resistente Generation von *T. b. brucei* herangezüchtet werden[9] (Gibson 2001; Machado et al. 2006).

Charakteristisch für *T. brucei* ist der 12-15 nm dicke Mantel aus variablen Oberflächenmolekülen (variant surface glycoproteins – VSG), der jede Zelle umgibt. Die Glykoproteine sind Homodimere aus etwa 400-500 Aminosäuren. Diese jeweils 10^8 (!) identischen Glykoproteine pro Zelle sind über einen Glykosylphosphatidyl-Inositol-(GPI) Anker in der Zellmembran verankert und determinieren den Antigen-Phänotyp der jeweiligen Zelle. Das Umschalten auf einen neuen Antigen-Typ wird nicht von der Immunantwort des Wirts induziert, sondern läuft nach einem ganz bestimmten Muster ab, wobei auch die Reihenfolge der exprimierten Antigene nicht zufällig ist. Zu jedem Zeitpunkt der Infektion exprimiert der Großteil der Parasiten-Population synchron dasselbe Antigen, während ein kleiner Teil der Population andere Antigene produziert. *Trypanosoma brucei* wechselt seine VSG spontan mit einer Rate von ungefähr 10^{-4} pro Teilung. Auch wenn stets nur ein VSG-Gen gerade aktiv ist, besitzt jeder Genotyp ein Repertoire aus über 100 (*T. b. gambiense*) bis zu 1000 (*T. b. rhodesiense*) verschiedenen VSGs – was den Trypanosomen eine enorme Antigen-Variabilität ermöglicht. Es gibt allerdings nicht für jedes VSG ein „eigenes" Gen, sondern bei der Expression eines VSGs werden „Genstücke" miteinander kombiniert (ganz ähnlich jenem Mechanismus, der die unbegrenzte Vielfalt an B-Zell-Rezeptoren ermöglicht) (Taylor & Rudenko 2006).

Inzwischen sind auch verschiedene Virulenzgene bekannt. Beispielsweise ist das SRA-Gen (Serum-Resistance-Associated-Gen) bei *T. b. rhodesiense* mit der Infektiosität des jeweiligen Stammes gekoppelt. Dieses Gen erlaubt auch eine klare Unterscheidung von *T. b. rhodesiense* und *T. b. brucei*.

Das mitochondriale Genom liegt, wie für die Kinetoplastida charakteristisch, im Kinetoplasten und besteht aus einem Netzwerk miteinander verknüpfter zirkulärer DNAs, sogenannter Mini- und Maxicircles (siehe hierzu auch Walochnik & Aspöck 2010b). Es gibt Hinweise darauf, dass die Vererbung der mitochondrialen DNA (kDNA) bei *T. brucei* biparental[10] (von beiden „Eltern") verläuft (Gibson 2001).

4.5. Lebenszyklus

Der Zyklus beginnt, wenn die Tsetse-Fliege beim Blutsaugen die im Blut des Wirbeltierwirts zirkulierenden trypomastigoten Stadien, und zwar die sogenannte „stumpy form" aufnimmt (Abb. 6). In der Tsetse-Fliege durchlaufen die Trypanosomen dann eine 15-35 Tage dauernde Entwicklung. Zunächst wandeln sie sich in eine längliche, schlankere Form um und beginnen sich zu teilen. Diese erste Teilung findet im Lumen des Mittel- und Enddarms statt und ist eine gewöhnliche Längsteilung. Nach etwa 14 Tagen durchbrechen die Trypanosomen die peritrophe Membran und wandern über Öso-

[9] Der Mensch ist für *T. b. brucei* deshalb nicht empfänglich, weil dieser Erreger im menschlichen Serum durch Apolipoprotein A1 abgetötet wird.
[10] Im Gegensatz beispielsweise zum Menschen, wo sie rein maternal verläuft.

phagus, Labrum, Hypopharynx und die Speichelkanäle in die Speicheldrüsen ein, wandeln sich in die epimastigote Form um und heften sich an die Epithelzellen an. Auch die Epimastigoten durchlaufen mehrere Teilungszyklen (eventuell auch meiotische, siehe oben), bis sie sich nach 2-5 Tagen in die infektiösen, metazyklischen Trypomastigoten umwandeln. Mit jedem Stich gelangen bis zu 20.000 Trypanosomen in den nächsten Wirt, und zwar zunächst ins Bindegewebe und dann in den Blutkreislauf. Trypanosomen können sich mit Hilfe ihrer Geißel auch aktiv rasch fortbewegen und verstoffwechseln in nur 24 Stunden das zweifache ihrer eigenen Masse an Zucker.[11] Immer einige der schlanken („slender"), sich fortwährend teilenden Trypomastigoten wandeln sich in eine nicht-teilungsfähige, eher gedrungene („stumpy") Form um, welche dann wiederum von einer Tsetse-Fliege aufgenommen werden muss. Eine einmal infizierte Tsetse-Fliege bleibt ihr Leben lang infektiös, allerdings kann sich eine Tsetse-Fliege offenbar nur infizieren, wenn sie bereits bei ihrer 1. Blutmahlzeit Trypanosomen aufnimmt.

5. Schlafkrankheit – Die Erkrankung

5.1. Epidemiologie

Die Schlafkrankheit kommt in 37 Ländern Afrikas – in einem Gebiet von etwa 11 Millionen Quadratkilometern – vor, betroffen sind ausschließlich Länder südlich der Sahara (Abb. 7). Laut WHO leben zumindest 60 Millionen Menschen im Risikogebiet der Schlafkrankheit. In endemischen Regionen liegt die Prävalenz zwischen 2-30 %, wobei die Westafrikanische Schlafkrankheit für etwa 90 % und die ostafrikanische Form für 10 % der Fälle verantwortlich ist. Hohe Transmissionsraten kommen vor allem an viel frequentierten Wasserstellen in der Savanne oder im Wald vor, aber auch Plantagen oder dorfnahe Wälder sind typische Übertragungsgebiete. Ein Grundproblem der Schlafkrankheit ist, dass gerade die am meisten betroffenen Menschen keinen Zugang zu regelmäßiger medizinischer Versorgung haben. Durch ein vor 10 Jahren initiiertes, gezieltes internationales Bekämpfungsprogramm sind die Fallzahlen in den vergangenen Jahren drastisch zurückgegangen, so dass die Inzidenz heute „nur" noch bei etwa 50.000-100.000 Fällen/ Jahr liegt.

5.2. Symptomatik

Bei der Schlafkrankheit handelt es sich um eine fieberhafte Erkrankung mit Lymphadenopathie, welche im späteren Verlauf durch meningoenzephalitische Symptome gekennzeichnet ist.

[11] Auf dieser Beobachtung gründete ein früher therapeutischer Ansatz mit Insulin, um den Blutzuckerspiegel herunterzusetzen.

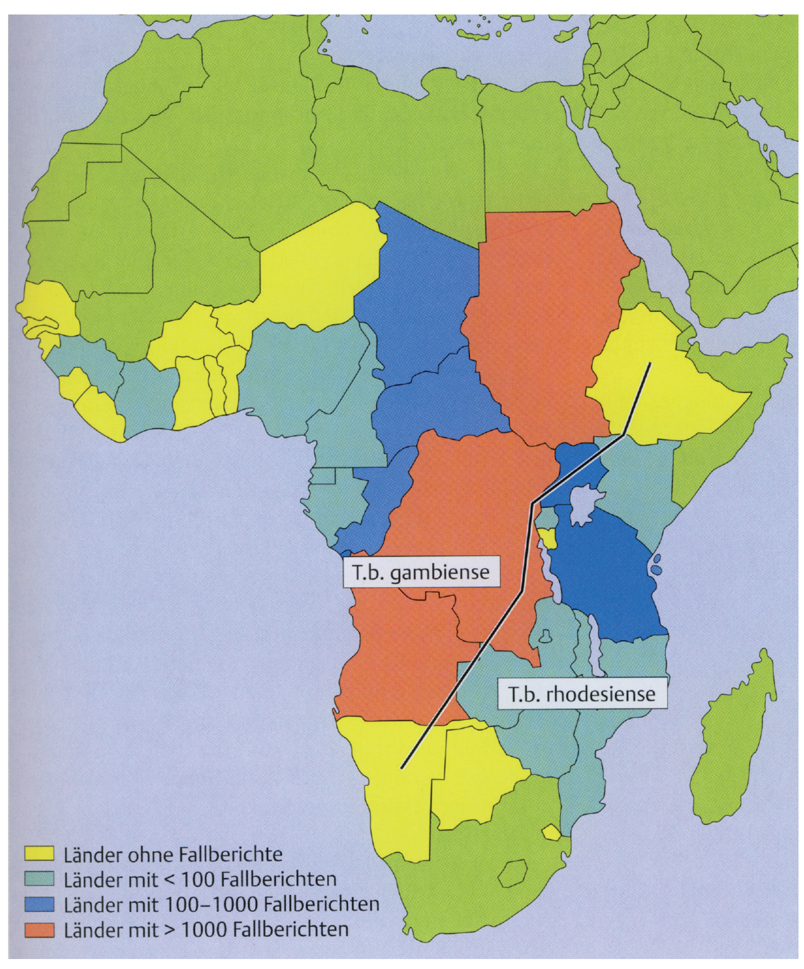


Abb. 7: Endemiegebiete der Schlafkrankheit (Graphik: Prof. Brun & Priv.-Doz. Stich, mit freundlicher Genehmigung; aus Löscher & Burchard 2010).

Die Infektion erfolgt über den Stich einer Tsetse-Fliege (*Glossina* spp.) oder aber durch Bluttransfusion; auch eine diaplazentare Übertragung ist möglich, wenn auch sehr selten. Grundsätzlich werden Erwachsene häufiger von der Infektion betroffen als Kinder, allerdings ist der Krankheitsverlauf bei Kindern und Erwachsenen gleich.

Die metazyklischen Trypanosomen gelangen mit dem Speichelsekret der Tsetse-Fliege beim Blutsaugen in das Bindegewebe der Wirts-Haut. Hier kommt es durch eine Proliferation der Wirtsfibroblasten und Endothelzellen meist schon nach etwa 5 Tagen zu einer lokalen Hautreaktion, dem sogenannten Trypanosomen-Schanker. Dieser tritt bei der ostafrikanischen Form der Schlafkrankheit häufiger auf als bei der westafrikanischen und vor allem bei Personen, die ursprünglich nicht aus einem Endemie-Gebiet stammen.

Nach einiger Zeit disseminieren die Trypanosomen über Lymphe und Blut in den gesamten Körper. Dieses hämolymphatische Stadium beginnt mit unregelmäßigen Fieberschüben, die der zyklischen Vermehrung der




Abb. 8: Schlafkrankheit. Stillende Mutter vor und nach einer Attacke (Photos: Prof. DDr. A. PRINZ).

Parasiten entsprechen. In vielen Fällen kommt es in diesem Frühstadium zu einer Lymphadenopathie, von der meist die posterioren zervikalen (WINTERBOTTOM-sche Zeichen) und supraklavikulären Knoten betroffen sind. Die westafrikanische Form verläuft chronisch, die ersten Symptome setzen oft erst Wochen oder Monate nach der Infektion ein. Insbesondere bei Bewohnern endemischer Gebiete ist der Krankheitsverlauf der Westafrikanischen Schlafkrankheit im ersten Stadium sehr schleichend, zu Beginn oft sogar asymptomatisch. Die Ostafrikanische Schlafkrankheit hingegen verläuft akut, es kommt sehr schnell zu einer schweren Symptomatik.

Das zweite, meningoenzephalitische Stadium beginnt, wenn die Trypanosomen die Blut-Hirnschranke durchbrechen und in das Zentralnervensystem (ZNS) eindringen (bei der ostafrikanischen Form bereits nach einigen Wochen, bei der westafrikanischen erst nach Monaten oder Jahren). Es kommt zu chronischer Enzephalopathie, welche mit Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit und mentalen Veränderungen einhergeht (Abb. 8). Zusätzlich zur ZNS-Symptomatik kann es vor allem bei der ostafrikanischen Form zu Herz-Arhythmien kommen. Typische Zeichen der fortgeschrittenen Schlafkrankheit sind Rückenschmerzen, Halsstarre und Schlaflosigkeit gefolgt von exzessiver Schläfrigkeit. Beobachtet werden außerdem Anorexie, Tremor, Ataxie, kraniale Nervenplasien, Hemiplegie, verminderte Proprioperzeption, Impotenz und Amenorrhoe. Die Schlafkrankheit endet schließlich, wenn nicht behandelt wird, bei der ostafrikanischen Form meist schon innerhalb von 6 Monaten, bei der westafrikanischen hingegen oft erst Jahre nach dem Einsetzen der Symptome, mit dem Tod. Sie ist damit eine der wenigen Infektionskrankheiten mit einer hundertprozentigen Letalität. Der Pathomechanismus der Infektion beruht im wesentlichen auf einer Dysregulation des Immunsystems. In Autopsiematerial finden sich in den Leptomeningen chronische Infiltrate von Lymphozyten, Plasmazellen und so genannten Morula-Zellen (große, vermutlich aus Plasmazellen hervorgegangene, Zellen mit vakuolisiertem Zytoplasma), und meist kann eine parenchymale Vaskulitis im Dienzephalon, zerebralen Kortex, Zerebellum, Plexus choroidei, den kranialen Nerven und/ oder dem Hirnstamm festgestellt werden (STICH et al. 2002; WELBURN et al. 2001).

Es kann auch zu einer vertikalen Übertragung der Trypanosomen kommen und zwar unabhängig von der Symptomatik bei der Mutter. 1985 wurde in London ein Fall einer pränatalen Trypanosomose bei einem Kind, welches niemals außerhalb von England gewesen war, beobachtet. Die einzig mögliche Infektionsquelle war eine Bluttransfusion, welche die Mutter 4 Jahre zuvor erhalten hatte (LINGAM et al. 1985). Das klinische Bild bei einem infizierten Neugeborenen reicht vom Fehlen von Symptomen bis zu Bewusstseinstörungen und Krampfanfällen. Typischerweise kommt es zu einer frühen Passage der Trypanosomen ins Gehirn. Bei bekann-

ter Infektion der Mutter wird eine serologische Überwachung des Neugeborenen empfohlen.

5.3. Immunbiologie

Die Erreger der Schlafkrankheit verbringen ihre gesamte Lebensdauer im Menschen extrazellulär (erst im Blut, später im Liquor) und sind deshalb ununterbrochen dem Immunsystem ausgesetzt. Die Strategie, die *Trypanosoma brucei* „gewählt" hat, um dem Immunsystem zu entkommen, ist die Anigen-Variabilität mit Hilfe der bereits erwähnten VSGs. Zwei Faktoren sind für den Erfolg der VSGs ganz wesentlich, nämlich dass ganz strikt immer nur ein VSG gerade exprimiert wird, dass aber auf der anderen Seite das Reportoire an verschiedenen VSGs riesengroß ist (MACHADO et al. 2006).

Der Glykoprotein-Mantel schützt den Parasiten nicht nur vor Komplement-mediierter Lyse und vor Phagozytose – sondern er stellt auch die Angriffsfläche – und zwar die einzige Angriffsfläche! – für die Antikörper des Wirts dar. Die Glykoproteine rufen sowohl eine T-Helfer (h)-Zell-unabhängige als auch eine Th-Zell-abhängige B-Zell-Antwort hervor. Die daraufhin produzierten Antikörper (wobei hier v. a. IgM eine wesentliche Rolle spielt) töten die Trypanosomen mit dem jeweiligen VSG-Typ effektiv ab. Allerdings gelingt es einem Teil der Population, der Immunantwort durch Antigen-Variabilität zu entkommen – der Parasit ist dem Immunsystem also immer einen Schritt voraus. Durch das zyklische Absterben eines großen Teils der Parasiten kommt es zu einem wellenförmigen Verlauf der Parasitämie und auch der Krankheit, mit Intervallen von etwa 1 Woche. Gleichzeitig beginnen Th-Lymphozyten, aktiviert über VSG-Peptid-MHC II-Komplexe auf Antigen-präsentierenden Zellen, mit einer hoch-polarisierten Typ 1-Zytokinantwort. Dabei wird Interferon (IFN)-γ produziert, und dieses wiederum bringt die Gewebsmakrophagen dazu, eine Reihe von Abwehrstoffen, wie Stickoxid (NO), Sauerstoffradikale und Tumornekrosefaktor (TNF)-α abzugeben. Trypanosomen sind allerdings in der Lage, sich trotz hoher IFN-γ-Werte zu vermehren, und sie können die Immunantwort heruntersetzen. Im fortgeschrittenen Stadium der Schlafkrankheit ist die T-Zell-Antwort und auch die T-Zell-abhängige B-Zell-Antwort massiv beeinträchtigt. Die Antikörperproduktion bleibt jedoch erhalten: Wenn die Parasiten die Bluthirnschranke durchbrochen haben, kommt es zu einer intrathekalen IgM-Antwort und einer massiven Entzündungsreaktion, wobei der Schweregrad der Erkrankung mit der Höhe des TNF-α-Spiegels korreliert.

5.4. Diagnostik

Symptomatik und Herkunft eines Patienten, sowie verschiedene Laborparameter können bereits auf das Vorliegen einer Schlafkrankheit hindeuten. Das Blutbild zeigt meist eine normochromische Anämie, periphere Lymphozytose, Hypergammaglobulinämie (IgM) und Thrombozytopenie. Der Liquor weist im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit wegen des hohen IgM-Spiegels einen hohen Proteingehalt auf.

Eine gesicherte Diagnose ist jedoch nur durch den Erregernachweis zu erzielen. Als Standardmethode gilt nach wie vor der direkte Nachweis der Trypanosomen im dicken Tropfen oder im Blutausstrich. Da die Erregerdichte im Blut wegen der Periodizität der Parasitämiewellen stark variiert, sollten grundsätzlich konsekutive Proben untersucht werden. Als Untersuchungsmaterial für den direkten Erregernachweis kommen außerdem Knochenmark, ein Lymphknoten-Aspirat oder Liquor in Frage. Bei der Westafrikanischen Schlafkrankheit wird meist vorab ein serologischer Nachweis gemacht, wofür sich, vor allem als Feldmethode in Endemiegebieten, der in den 1970er Jahren entwickelte, rasche und kostengünstige Card Agglutination Test for Trypanosomiasis (CATT) durchgesetzt hat. Inzwischen steht ein solcher Kartentest auch für den Antigennachweis zur Verfügung (CIATT), und dieser kann (im Gegensatz zum CATT) auch zum Nachweis von *T. b. rhodesiense* eingesetzt werden. Im Labor werden zum Nachweis spezifischer Antikörper meist ein ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) oder ein IFAT (indirekter Fluoreszenz-Anitkörpertest) eingesetzt.

In den vergangenen Jahren haben auch molekularbiologische Methoden zunehmend an Bedeutung gewonnen, obwohl Techniken wie die Real-Time-PCR wegen des teuren Geräteaufwandes in endemischen Gebieten kaum eingesetzt werden können. Ein auch für den Einsatz im Feld geeigneter Nachweis von *T. brucei* 18S rRNA mittels Oligochromatographie-Test wurde jüngst in Uganda entwickelt (MUGASA et al. 2009).

5.5. Therapie und Prophylaxe

Die Behandlung der Schlafkrankheit ist wegen der Toxizität der wirksamen Substanzen und der zunehmenden Resistenz der Stämme schwierig. Bei der westafrikanischen Schlafkrankheit wird im ersten Stadium Pentamidin eingesetzt. Insbesondere bei der ostafrikanischen Schlafkrankheit ist die Frühdiagnostik essentiell, weil dann noch mit Suramin behandelt werden kann. Suramin wird in 10 %iger Lösung intravenös injiziert und kann auch vor einer Lumbalpunktion eingesetzt werden, um den möglichen Übertritt der Trypanosomen aus dem Blut in den Liquor während der Punktion zu verhindern. Wenn es bereits zu einer Einbeziehung des ZNS gekom-

men ist, ist die Behandlung schwieriger. Das Mittel der Wahl ist Melarsoprol, und zwar beginnend mit 5 mg/ kg KG, die Dosis kann dann bis auf 20 mg/ kg KG erhöht werden. Allerdings handelt es sich bei Melarsoprol um ein hochtoxisches Arsenikum, welches bei ungefähr 10 % der Patienten innerhalb weniger Tage nach der Injektion zu einer oft letalen Enzephalopathie führt. Der Einsatz von Melarsoprol während der Schwangerschaft tötet die Frucht. Auch gibt es inzwischen zahlreiche Melarsoprol-resistente Stämme, bei etwa einem Viertel der Patienten wirkt die Melarsoprol-Therapie daher nicht. Eine Kombination mit Nifurtimox verbessert die Wirksamkeit. Ein wesentlich weniger toxisches Präparat ist Eflornithin (siehe Kasten), das allerdings nur gegen *T. b. gambiense* gut wirksam ist. Grundsätzlich ist eine Liquor-Überwachung 1-2 Monate nach der Behandlung sinnvoll. Die Schlafkrankheit endet unbehandelt letal.

Mit Pafuramidin-Maleat befindet sich derzeit ein oral verabreichbares Präparat in klinischer Prüfung für die Blutphase der Erkrankung. Für das Endstadium sind in naher Zukunft leider keine neuen Präparate zu erwarten, man erhofft sich aber von der inzwischen fertig gestellten Genom-Sequenzierung neue Impulse. Die Entwicklung einer wirksamen Vakzine scheitert bisher an der hohen Antigenvariabilität der Trypanosomen.

Das primäre Ziel der Bekämpfungsprogramme ist eine Eindämmung der Tsetse-Fliegen-Populationen in den Haupt-Transmissionsgebieten. Früher eingesetzte Methoden, wie Abholzung des Buschwerks oder Tötung der Reservoir-Tiere, sind heute verboten. Die biologische Vektor-Bekämpfung (durch Sterilisation) hat sich leider in Kontinental-Afrika als ineffektiv erwiesen, wenn es auch in einem Projekt der International Atomic Energy Organisation (IAEO) gelungen ist, durch das so genannte SIT-Verfahren (Sterile-Insekten-Technik) eine *Glossina*-Spezies auf Sansibar auszurotten. Heute basiert die Vektor-Bekämpfung hauptsächlich auf dem gezielten Einsatz von Insektiziden und Insektenfallen. Als wirksame Insektizide gelten Diphenyltrichlorethan (DDT), Dieldrin und Endosulfan. Alle drei sind allerdings wegen ihrer Toxizität und hoher Kosten nicht für großflächigen Einsatz geeignet. Die neueren, synthetischen Pyrethroide, wie Cypermethrin oder Deltamethrin, stellen eine wesentliche Verbesserung dar. Als Insektenfallen kommen vor allem mit Insektiziden imprägnierte dunkle (blau oder schwarz) Tücher, die die Tsetse-Fliegen während des Flugs abfangen, oder Lockfallen, welche die Tsetse-Fliegen aktiv aufsuchen und in welchen sie dann entweder durch Insektizide oder einfach durch Sonnenstrahlung abgetötet werden, zum Einsatz.

Eflornithin, ein langer Weg zum Therapeutikum

Eflornithin (α-difluoromethylornithin; DFMO) wurde in den 1970er Jahren als potenzielles Anti-Krebsmittel entwickelt. Der Wirkstoff Eflornithin hemmt das Enzym Ornithindekarboxylase, welche die Reaktion von Ornithin zu Putrescin katalysiert. Polyamine wie Putrescin spielen eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Zellwachstums, sie kommen in allen lebenden Zellen vor. Als man in den 1980er Jahren die exzellente Wirkung gegen Trypanosomen und die relativ gute Verträglichkeit entdeckte – der Amerikaner Cyrus Bacchi war daran maßgeblich beteiligt – galt Eflornithin geradezu als Wundermittel gegen die Schlafkrankheit. Endlich eine Substanz, die auch noch im Spätstadium der Krankheit hochwirksam ist. Die geringe Toxizität für menschliche Zellen hängt damit zusammen, dass Trypanosomen eine ganz spezielle, sehr stabile Ornithin-Decarboxylase haben. Dieses Enzym ist das Schlüsselenzym der Trypanosomen bei der Polyamin-Synthese, und die endogene Polyamin-Synthese ist für das Überleben der Parasiten im Wirt essentiell. Leider ist das Enzym von *T. b. rhodesiense* deutlich weniger stabil als jenes von *T. b. gambiense*, weshalb Eflornithin auch bei *T. b. rhodesiense* wesentlich schlechter wirkt, da viel rascher neues Enzym nachproduziert wird (Bacchi & Yarlett 1993; Steverding 2010).
1990 kam Eflornithin als Therapeutikum für die Schlafkrankheit auf den Markt, doch wurde die Produktion bereits Anfang der 90er Jahre aus wirtschaftlichen Gründen wieder eingestellt. Erst als Eflornithin als Anti-Haarwuchs-Creme Einsatz fand und groß beworben wurde, wurde auch der Öffentlichkeit und Politik die Absurdität der Situation bewusst. Ein Mittel, das in Afrika zigtausende Menschenleben retten könnte, wurde dort aus wirtschaftlichen Gründen nicht vertrieben, aber in der westlichen Welt als Kosmetikum eingesetzt. Auf großen internationalen Druck gab Aventis Pharma (heute: Sanofi-Aventis) im Frühjahr 2001 die Zusage, den Bedarf an Eflornithin zur Therapie der Schlafkrankheit, für die nächsten Jahre sicherzustellen und zudem das technische Know-How an andere Unternehmen weiterzugeben, um die Herstellung des Medikaments auch zukünftig zu garantieren.
Ein Nachteil des Eflornithins ist allerdings dessen kurze Halbwertszeit, weshalb über die 2 Wochen dauernde Therapie 4 Infusionen pro Tag nötig sind. Eine Kombinationstherapie mit Nifurtimox hingegen, einem eigentlich in der Morbus Chagas-Therapie eingesetztem Wirkstoff, ist ebenso wirksam wie die Monotherapie, aber wesentlich leichter in der Anwendung und auch kostengünstiger. Nach einer klinischen Phase III Studie für das ZNS-Stadium der Krankheit, konnte 2009 mit dem Einsatz der Nifurtimox-Eflornithin Kombinations-Therapie (NECT) begonnen werden. Bayer Schering Pharma hat sich bereiterklärt, Nifurtimox für die nächsten Jahre zur Verfügung zu stellen. (http://www.who.int, Steverding 2010)

6. Dank

Wir danken den Herren Prof. Dr. Reto Brun (Basel), Prof. DDr. Armin Prinz (Wien) und Priv.-Doz. Dr. August Stich (Würzburg) für die freundliche Überlassung von Grafiken und Fotografien sowie dem Institut für Parasitologie der Universität Zürich (Prof. DDr. J. Eckert und Prof. Dr. P. Deplazes) für die Genehmigung zur Reproduktion der Abbildung 5und dem Springer Verlag, Heidelberg für die Genehmigung zur Reproduktion der Abbildung 6.

7. Zusammenfassung

Die Schlafkrankheit, hervorgerufen durch zwei Subspezies von *Trypanosoma brucei* (Euglenozoa: Kinetoplastida), kommt ausschließlich in Afrika vor. Die Überträger sind die tagaktiven Tsetse-Fliegen (Glossinidae), deren Verbreitung auf das sub-saharische Afrika und einen kleinen Teil der arabischen Halbinsel beschränkt ist. Etwa 60 Millionen Menschen in 37 afrikanischen Ländern leben im Risikogebiet der Schlafkrankheit, am stärksten

betroffen ist der Süd-Sudan. Bei der Schlafkrankheit handelt es sich um eine im ersten Stadium fieberhafte Erkrankung mit Lymphadenopathie, welche im späteren Verlauf durch meningoenzephalitische Symptome gekennzeichnet ist. Das zweite Stadium der Krankheit beginnt, wenn die Trypanosomen die Blut-Hirnschranke durchbrechen und in das ZNS eindringen. Die Schlafkrankheit endet schließlich – bei der ostafrikanischen Form (*T. b. rhodesiense*) meist schon innerhalb weniger Monate, bei der westafrikanischen (*T. b. gambiense*) hingegen oft erst 1-2 Jahre, nach dem Einsetzten der Symptome – mit dem Tod, sofern nicht rechtzeitig behandelt wird. Sie ist damit eine der ganz wenigen Infektionskrankheiten mit einer 100 %igen Letalität. Da aber auch in Endemiegebieten nur ein sehr kleiner Teil der Population der Tsetse-Fliegen Träger von Trypanosomen ist, muss man sich über einen relativ langen Zeitraum in einem Risikogebiet aufhalten, um infiziert zu werden. Die Bekämpfung der Schlafkrankheit basiert nach wie vor hauptsächlich auf der Vektorbekämpfung. Ein Programm der WHO, das die Versorgung der Patienten in Endemiegebieten mit den nötigen Therapeutika sicherstellt, gibt Anlass zu neuer Hoffnung.

8. Literatur

AKSOY S., BERRIMAN M., HALL N., HATTORI M., HIDE W. & M.J. LEHANE (2005): A case for a *Glossina* genome project. — Trends Parasitol **21**: 107-111.

AUSTEN E.E. (1903): A monograph of the Tsetse Flies [Genus *Glossina*, WESTWOOD]. — Longmans & Co., London 1-319.

AUSTEN J.M., JEFFERIES R., FRIEND J.A., RYAN U., ADAMS P. & S.A. REID (2009): Morphological and molecular characterization of *Trypanosoma copemani* n.sp. (Trypanosomatidae) isolated from Gilbert's potoroo (*Potorous gilbertii*) and quokka (*Setonix brachyurus*). — Parasitology **136**: 783-792.

BACCHI C.J. & N. YARLETT (1993): Effects of antagonists of polyamine metabolism on African trypanosomes. — Acta Trop. **54**: 225-236.

BURRI C. & R. BRUN (2009): Human African Trypanosomiasis. — In: COOK G.C. & A.I. ZUMLA (eds), MANSON's Tropical Diseases. 22nd Edition. Saunders Elsevier: 1307-1325.

CHENG Q., RUEL T.D., ZHOU W., MOLOO S.K., MAJIWA P., O'NEILL S.L. & S. AKSOY (2000): Tissue distribution and prevalence of *Wolbachia* infections in tsetse flies, *Glossina* spp. — Med. Vet. Entomol. **14**: 44-50.

COCKERELL T.D.A. (1917): A fossil tsetse fly and other Diptera from Florissant, Colorado. — Proceedings of the Biological Society of Washington **30**: 19-22.

ENGELSTÄDTER J. & A. TELSCHOW (2009): Cytoplasmic incompatibility and host population structure. — Heredity **103**: 196-207.

GIBSON W. (2001): Sex and evolution in trypanosomes. — Int. J. Parasitol. **31**: 643-647.

GRUBY D. (1843): Recherches et observations sur une nouvelle espèce d'hématozoaire, *Trypanosoma sanguinis*. — Comptes rendus hebdomadaire des séances de l'Académie des Sciences, Paris **17**: 1134-1136.

GRÜNTZIG J.W. & H. MEHLHORN (2005): Expeditionen ins Reich der Seuchen. — Elsevier GmbH, München: 1-379.

KAYSER F.H., BIENZ K.A., ECKERT J. & R.M. ZINKERNAGEL (2005): Medizinische Mikrobiologie, 11. überarbeitete und erweiterte Auflage. — Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 1-765.

KRENN H.W. & H. ASPÖCK (2010): Bau, Funktion und Evolution der Mundwerkzeuge blutsaugender Arthropoden. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 81-103.

KRINSKY W.L. (2002): Tsetse flies (Glossinidae). — In: MULLEN G. & L. DURDEN (eds), Medical Veterinary Entomology. Academic Press, Elsevier Science, Amsterdam etc.: 303-316.

LINGAM S., MARSHALL W.C., WILSON J., GOULD J.M., REINHARDT M.C. & D.A. EVANS (1985): Congenital trypanosomiasis in a child born in London. — Dev. Med. Child. Neurol. **27**: 670-674.

LÖSCHER T. & G.D. BURCHARD (2010): Tropenmedizin in Klinik und Praxis: mit Reise- und Migrationsmedizin. — Thieme, Stuttgart; 4. kompl. überarbeitete Auflage: 1-1104.

LUMSDEN W.H.R. & D.A. EVANS (eds) (1976): Biology of the Kinetoplastida. — Academic Press, London, New York, San Francisco: 1-563.

MACHADO C.R., AUGUSTO-PINTO L., MCCULLOCH R. & S.M. TEIXEIRA (2006): DNA metabolism and genetic diversity in trypanosomes. — Mutat. Res. **612**: 40-57.

MCINNES L.M., HANGER J., SIMMONS G., REID S.A. & U.M. RYAN (2010): Novel trypanosome *Trypanosoma gilletti* sp. (Euglenozoa: Trypanosomatidae) and the extension of the host range of *Trypanosoma copemani* to include the koala (*Phascolarctos cinereus*). — Parasitology July **21**: 1-12 (EPUB).

MEHLHORN H. & G. PIEKARSKI (2002): Grundriß der Parasitenkunde. 6. Aufl. — Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena. Lübeck, Ulm: 1-516.

MUGASA C.M., LAURENT T., SCHOONE G.J., KAGER P.A., LUBEGA G.W. & H.D. SCHALLIG (2009): Nucleic acid sequence-based amplification with oligochromatography for detection of *Trypanosoma brucei* in clinical samples. — J. Clin. Microbiol. **47**: 630-635.

PIEKARSKI G. (1987): Medizinische Parasitologie in Tafeln. 3., vollständig überarbeitete Auflage. — Springer Verlag Berlin, Heidelberg: 1-364.

POINSOT D., CHARLAT S. & H. MERÇOT (2003): On the mechanism of *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility: confronting the models with the facts. — Bioessays **25**: 259-265.

RIO R.V., WU Y.N., FILARDO G. & S. AKSOY (2006): Dynamics of multiple symbiont density regulation during host development: tsetse fly and its microbial flora. — Proc. Biol. Sci. **273**: 805-814.

STEVENS J.R., NOYES H.A., DOVER G.A. & W.C. GIBSON (1999): The ancient and divergent origins of the human pathogenic trypanosomes, *Trypanosoma brucei* and *T. cruzi*. — Parasitology **118**: 107-116.

STEVERDING D. (2010): The development of drugs for treatment of sleeping sickness: a historical review. — Parasit. Vectors **3**: 15.

STICH A., ABEL P.M. & S. KRISHNA (2002): Human African trypanosomiasis. — B.M.J. **325**: 203-206.

STICH A. & D. STEVERDING (2002): Trypanosomen. Die Rückkehr einer Seuche. — Biol. in uns. Zeit **32**: 294-302.

TAYLOR J.E. & G. RUDENKO (2006): Switching trypanosome coats: what's in the wardrobe? — Trends Genet. **22**: 614-620.

WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2010a): Raubwanzen, *Trypanosoma cruzi* und Morbus Chagas – die Geißel Südamerikas. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 655-672.

WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2010b): Sandmücken, Leishmanien und Leishmaniosen – neue Dimensionen alter Krankheiten. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 673-694.

WARREN K.S. (ed.; 1993): Immunology and Molecular Biology of Parasitic Infections. 3rd edition. — Blackwell, Boston: 1-624.

WELBURN S.C., FEVRE E.M., COLEMAN P.G., ODIIT M. & I. MAUDLIN (2001): Sleeping sickness: a tale of two diseases. — Trends Parasitol. **17**: 19-24.

WINKLE S. (1988): Zur Geschichte der Trypanosomiasen. — Hamburger Ärzteblatt **42**: 312-323.

Anschrift der Verfasser:

Univ.-Doz. Mag. Dr. Julia WALOCHNIK
Univ.-Prof. Dr. Horst ASPÖCK
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
E-Mail: julia.walochnik@meduniwien.ac.at
horst.aspoeck@meduniwien.ac.at